Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. F. Haffner

Zur Pharmakologie der Inhalation

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizin, Chirurgie und Geburtshilfe
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität zu Tübingen

vorgelegt von
Theodor Vogt
aus Bamberg/Main

1938

Buchdruckerei Bölzle (vorm. Tübinger Studentenwerk)

Dekan: Professor Dr. Usadel

Berichterstatter: Professor Dr. Haffner

Zum Druck genehmigt von der Medizinischen Fakultät
der Universität Tübingen

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Inhaltsübersicht

Seite

Einleitung 5

I. Die klinischen Indikationen der Inhalation 5

II. Allgemeine Pharmakologie der Inhalation 9

A. Angriffspunkt des Inhalates 9

1. Technische Bedingungen

2. Physikalisch-chemische Eigenschaften der Wirkstoffe des Inhalates

B. Wirkung lokal angreifender Inhalationsmittel 16

C. Resorptive Wirkung von Inhalaten 20

III. Dosierung der Inhalationsmittel 26

IV. Spezielle Pharmakologie der Inhalationsmittel 35

1. Indifferente Flüssigkeiten 35

2. Salze, neutrale und alkalische, Salmiak 36

3. Schwefelverbindungen und Säuren 40

4. Adstringentien 42

5. Anästhetica 44

6. Aromatica 45

7. Kamphergruppe und ätherische Oele 49

8. Spasmolytika 53

erwarten ist — hauptsächlich Erkrankungen der Luftwege, darunter im Vordergrund die chronischen Bronchitiden. Die diesen Indikationen zugrunde liegenden pharamakologischen Wirkungen der Inhalate sind recht verschiedenartiger Natur. Es wird sogar mitunter der Fall sein, daß eine lokal gedachte Einwirkung tatsächlich resorptiver Natur ist, wie zum Beispiel bei der viel benutzten inhalatorischen Asthmabehandlung. Für eine pharmakologische Besprechung können daher die praktischen Indikationen nicht als Einteilungsprinzip verwendet werden. Trotzdem wurde in einer Tabelle (Tab. 1) versucht, die verwendeten Inhalationsmittel nach solchen praktischen Gesichtspunkten übersichtlich zu ordnen, um damit die nachfolgenden pharmakologischen Betrachtungen an die Praxis anzuschließen.

Tabelle 1.

Die wichtigsten Inhalationsmittel
nach klinischen Gesichtspunkten geordnet.

A. Therapie der Luftwege („lokale Therapie")

Nase — Rachen — Kehlkopf — Trachea — Bronchien

1. Behandlung von Schleimhauterkrankungen mit spärlichem, zähem Sekret:

Acute Katarrhe im Anfangsstadium:
Rhinitis acuta, Pharyngitis a., Laryngitis a., Tracheobronchitis a.

Chronisch-atrophische Katarrhe:
Rhinitis atrophica, Pharyngitis sicca, Laryngitis chronica, Bronchitis chronica.

a) Feuchtende Mittel:

Warme Wasserdämpfe, Glyzerin und Wasser

Pflanzenschleime:

Decocte von Radix Altheae (Eibisch), Folia Altheae, Flores Malvae, Flores Sambuci (Holunder), Flores Tiliae (Linde), Herba Pulmonaria (Lungenkraut), Species pectorales

Oelemulsionen, emulgiert meist mit Gummi arabicum
Oleum Olivarum, Oleum Amygdalarum dulcium (Mandelöl), Oleum Papaveris (Mohnöl)

b) Sekretionsanregende und sekretverflüssigende Mittel:

Salzlösungen:

Kochsalz

Alkalische Salze:

Natrium und Kalium carbonicum purum, natürliche alkalische und alkalisch-muriatische Wässer von Bilin (Böhmen), Fachingen (Nassau), Obersalzbrunn (Schlesien), Vichy (Südfrankreich), Ems (Nassau), Niederselters (Nassau).

Schwefelwässer:

Aachen, Baden b. Wien, Eilsen (Schaumburg-Lippe), Nenndorf (Hessen-Nassau), Schinznach, Weilbach (Hessen-Nassau).

Salmiak, Kalium jodatum, Rhodansalze, Borax.

Trockene Salznebel:

Kochsalz, Salmiak u. a.

c) Borken- und Membranen-lösende Mittel:

Wasserstoffsuperoxyd, Milchsäure, Kalkwasser, Papain (Enzym aus dem Milchsaft von Carica Papaja)

d) „Schleimhautreizende" Mittel:

Kampher, Menthol, Oleum Therebinthinae, Oleum Pini Pumilionis; Holzteer, Aqua Picis; Phenol, Thymol; schweflige Säure, Formalin, Chloroform, Naphthalin; Dimentholformal (enthält Menthol-Formalinverbindung), Fumiform (enth. Asphalt, Myrrhe, Benzoë), Igazol (Formaldehyd-Jodverbindung); Lignosulfit (enth. Sulfitlauge der Zellulosebleiche, ätherische Oele und schweflige Säure), Turiolignin (ähnlich dem Lignosulfit), Nasopharyngeal, Vaporin. Säureinhalationen.

2. Behandlung vorwiegend exsudativer Schleimhautprozesse:

Akute Katarrhe im zweiten Stadium:

Rhinitis vasomotorica

a) Reizmildernde Mittel:

Pflanzenschleime siehe unter 1a

Oelemulsionen siehe unter 1a.

b) Anämisierende Mittel:

Menthol

Adrenalin und Ersatzpräparate siehe unter 4.

Kokain

Adstringentien siehe unter 2e.

c) Gefäßdichtende Mittel:

Calcium chloratum, Kalziumglukonat
Adstrigentien siehe unter 2e.

d) Anästhesierende Mittel:

Kokain, Novokain, Anästhesin, Alypin, Nirvanin.
Menthol, Phenol.

Tinctura Opii simplex, Extractum Opii aquosum, Morphinum hydrochloricum; Extractum Belladonnae; Aqua Amygdalarum amararum, Aqua Lauroceras.

Adstringentien siehe unter 2e.

e) Adstringierende Mittel:

Gerbstoffe: Tannin-Glycerin
Metallsalze:

Argentum nitricum, Protargol (Silber-Eiweißverbindung), Itrol (zitronensaures Silber), Argonin (Kaseinsilber);
Alaun, Alsol (Alumin. acidotartaric.), Plumbum aceticum, Natrium boracicum, Mallebrin (Aluminium-Chlorverbindung)

3. Behandlung von Krankheiten mit Vorhandensein von lokalisierten bakteriellen Prozessen.

Eitrige und faulige Prozesse:

Bronchoblennorrhoe, Bronchiektasen, Emphysem, Lungenabszess und Lungengangrän.

Spezifische Erkrankungen:

Tuberkulose des Kehlkopfs und der Lunge

a) Antiseptische Mittel:

Phenol, Thymol, Kresol, Resorcin, Guajakol, Kreosot, Kreosotal (Creosot. carbonic.). Natrium bencoicum, phenylpropionsaures Natrium; Chinosol; Perubalsam, Tolubalsam, Ichthyol; Holzteer, Turiolignin, Lignosulfit; Menthol, Kampher, ätherische Oele siehe unter 3b; Inspirol (enthält ätherische Oele, Methylphenole, Balsame, Kampher, Menthol, Rivanol). Formalin, Jodoform, Borsäure, Sublimat.

b) Desodorisierende Mittel:

Aetherische Oele:

Oleum Therebinthinae, Oleum Pini Pumilionis, Oleum Eucalypti, Oleum Cupressi, Oleum Juniperi, Oleum Anisi.

Menthol, Eulimen, Inspirol, Turiopin, Turiolignin, Lignosulfit, Holzteer, Fumiform, Perubalsam, Tolubalsam, Benzoeharz.

c) Sekretionsbeschränkende Mittel.

Terpene:

Eulimen, Menthol, Oleum Therebinthinae, Oleum Pini Pumilionis.

Balsame: Perubalsam, Tolubalsam.

Teerpräparate,

Adstringentien siehe unter 2e.

4. Behandlung des Asthma bronchiale:

Spasmolytisch wirkende Mittel:

Adrenalin, Suprarenin, Epirenan, Epinephrin, Glycirenan (Glyzerin und Adrenalin), Tonogen; Ephedrin, Ephetonin.

Hypophysenhinterlappenpräparate:

Atropin, Eumydrin, Extractum Belladonnae, Papaverin, Benzoylbenzoat, Kokain.

Nitrite:

Natrium nitrosum, Amylium nitrosum, Nitroglycerinum, Kalium nitricum.

Räucherpulver, -kerzen und Asthmazigaretten

enthalten meist Stramonium, Grindelia robust., Eucalyptus, Lobelia, Cannabis indic., Kalium nitricum, Benzoe.

Bronchovydrin (Papaverin, Eumydrin, Hypophysen- und Nebennierenhormone, Nitrite), Tulisan (Perubalsam, Eumydrin, Alypin, Nebennierenextrakt), Tucker'sches Mittel (Cocain, Atropin, Nitrit).

B. Inhalatorische Applikationen mit beabsichtigter Allgemeinwirkung.

Kalziumchlorid (Lungenödem, Vagotonie, Tetanie), Insulin (Diabetes mellitus)

Mineralwässer (Anämie, Chlorose, Skrofulose, Rekonvaleszenz), Chinin (Croupöse Pneumonie, Bronchopneumonie), Metallosan (Reizkörpertherapie), Nauseatin (Seekrankheit), Amylnitrit (Hypertonie), Säureinhalationen

II. Allgemeine Pharmakologie der Inhalation.

A. Angriffspunkt des Inhalats.

Wenn nun vom pharmakologischen Standpunkt aus die Wirkungsmöglichkeiten und Wirkungsweise der genannten Stoffe und Stoffgruppen behandelt werden sollen, so ist zunächst die Frage der primären Ein-

wirkungsstelle der Inhalate zu klären, also, welcher Abschnitt der Luftwege getroffen wird und ob eine lokale Einwirkung oder eine solche auf den Gesamtorganismus statthat.

Diese Einwirkungsstelle wird bestimmt:

1. durch technische Bedingungen (Applikationsweise, Form des Inhalats, Applikationsort)
2. durch gewisse chemisch-physikalische Eigenschaften der Wirkstoffe des Inhalats.

1. Applikationsweise, Form des Inhalats und Applikationsort stehen in enger gegenseitiger Beziehung, deren Verständnis ein kurzes Eingehen auf die technische Seite der Inhalation erfordert.

An Methoden, Medikamente in die Luftwege zu bringen, stehen uns, abgesehen von der hier nicht zu besprechenden Pinselung, Injektion usw. der Spray, die Einzelinhalation und die Rauminhalation zur Verfügung. Diese drei Methoden unterscheiden sich durch die Größenordnung der Nebeltröpfchen, die Eigengeschwindigkeit des Nebels und die Menge der in der Zeiteinheit inhalierten Substanz.

Der Sprayapparat liefert große, teilweise mit bloßem Auge sichtbare Tropfen, die mit erheblicher Geschwindigkeit aus der Düse geschleudert werden. Er erlaubt in kurzer Zeit größere Flüssigkeitsmengen auf die obersten (sichtbaren) Teile der Atemwege zu applizieren, wird also hauptsächlich zur Behandlung des Mundes, Rachens und der Nase benutzt.

Die Einzelinhalationsapparate variieren stark in ihrer Leistung, je nachdem es sich um kleine, mit Handgebläse betriebene Taschеninhalationsapparate oder um größere, maschinell mit Preßluft höheren Druckes betriebene ortsfeste Apparate handelt. Der durchschnittliche Durchmesser der Nebeltröpfchen ist erheblich kleiner, als der der Spraytröpfchen, die verstäubte und in den Luftwegen niedergeschlagene Flüssigkeitsmenge und damit auch die wirksam werdende Dosis geringer.

Bei der Rauminhalation ist der durchschnittliche Tröpfchendurchmesser sehr gering, größere Tröpfchen fehlen ganz, da sie sich nicht länger schwebend erhalten können. Die Eigengeschwindigkeit des Nebels ist gleich Null, die applizierte Dosis liegt verglichen mit guten Einzelinhalationsapparaten niedriger.

Die Trockeninhalation — die Einatmung fester Teilchen — arbeitet mit Apparaten verschiedener Konstruktion. Teils wird die betreffende Substanz durch starkes Erhitzen sublimiert (z. B. NaCl), teils werden konzentrierte Lösungen zerstäubt und durch Zufuhr heißer trokkener Luft für rasche Verdunstung gesorgt (Salze) — auch diese Methode gibt sehr feine Teilchen. Endlich sind Apparate im Betrieb, in denen

ähnlich wie in einem Pulverbläser die feinst zermahlene Substanz durch einen Luftstrom aufgewirbelt wird — hier ist natürlich die Teilchengröße nur für den Einzelfall anzugeben.

Es ist einleuchtend, daß ein grober Spray, dessen Tröpfchen nicht in der Luft zu schweben vermögen, sich nach kurzer Zeit, spätestens an der nächsten Biegung der Luftwege —meist also an der hinteren Rachenwand — niederschlagen wird. Andererseits haben die Tröpfchen um so größere Aussicht in die tieferen Luftwege zu gelangen, je kleiner sie sind. Die absolute Möglichkeit des Eindringens fester — und damit auch flüssiger — Teilchen ist ja aus der Pathologie der Lunge (Anthrakose, Silikose, Tabakose, etc.), wie auch aus einschlägigen experimentellen Untersuchungen hinreichend bekannt.

Die Erkenntnis des Zusammenhangs zwischen Applikationsweise, Form des Inhalates und Applikationsort ist schon alt; seit jeher waren Bestrebungen im Gange, den Zerstäubungsgrad der Apparate, wie Heubner die Feinheit des Nebels bezeichnet, zu verbessern. Dabei wurde lange Zeit die Frage, ob es überhaupt möglich ist, Medikamente mit Hilfe der Inhalation in die tieferen Luftwege, d. h. in die kleinen Bronchen und in die Alveolen, zu bringen, offen gelassen oder teilweise verneinend beantwortet. Ja, man kann sagen, daß bis in die neuere Zeit die Reichweite der Inhalation das umstrittenste Problem der Inhalationstherapie war.

Eine ausgezeichnete Darstellung der diesbezüglichen Untersuchungen wie auch der Geschichte der Inhalationstherapie bis zum Jahre 1864 gibt Waldenburg.[1]). Hier sei nur kurz das wesentlichste wiedergegeben.

Der Erste, der die Reichweite der Inhalation experimentell zu erfassen suchte, war wohl Piétra-Santa, Badearzt in Eaux-Bonnes. Er ließ Kaninchen eine Eisenchloridlösung einatmen und versuchte in den tieferen Luftwegen die Berliner-Blaureaktion zu erhalten. Da diese negativ ausfiel und auch andere Untersuchungen gegen ein tieferes Eindringen der Inhalate zu sprechen schienen, zog er den Schluß, daß von der zerstäubten Lösung nichts über den Kehlkopf hinaus gelange. Ihm schlossen sich eine Reihe französischer Aerzte an.

Ende 1861 konnte der Chirurg Demarquay bei entsprechenden Versuchen — er zwang aber im Gegensatz zu Piétra-Santa die Tiere durch das Maul zu atmen — das tiefere Eindringen von Substanzen nachweisen. Seine Versuche wurden von anderen gestützt, die Frage kam dann 1862 vor der Académie de médicine zu Paris zur Behandlung. Die Inhalationstherapie wurde 1862 von Schnitzler in Wien eingeführt. 1864 schrieb Waldenburg die erste zusammenfassende Darstellung der Inhalationstherapie in deutscher Sprache.

---

[1]) Waldenburg, l. c. (vergl. S. 59).

Schnitzler, Waldenburg und andere[2]) führten eine Reihe Untersuchungen über das Vordringen des Inhalationsnebels mit meist positiven Ergebnissen aus.

Später (191) suchte Emmerich[3]) die Menge der in die Bronchen und Alveolen gelangenden Substanzen anhand eines Modelles der menschlichen Respirationsorgane zu ermitteln. Er fand bei Rauminhalation nach Bulling bei Zerstäubung von 3%iger Solelösung in „Bronchen und Lunge“ 7.0 mg NaCl nach 5 min währender „Inhalation“. Dabei ist allerdings angenommen, daß nichts wieder ausgeatmet werde. Die häufigste Tröpfchengröße ermittelte er zu 6 — 12 my. In einer weiteren Arbeit[4]) konnte er die Aufnahme von Borsäure und Chloriden in des Lungengewebe nach langdauernden Inhalationen nachweisen.

Viel untersucht wurde das Eindringen von Substanzen in die Luftwege mit Hilfe von Farbstoffen und Farbreaktionen. So benutzte v. Schrötter[5]) Gentianaviolett bei Hunden, Reitz[6]) Ferrocyankali bei Hunden und Kaninchen. Emmerich und Lewin[7]) ließen Phthisiker Eisenchlorid inhalieren und konnten bei der Sektion in den Kavernen die Berliner-Blaureaktion erhalten. Kapralik und v. Schrötter[8]) benutzten Gentianaviolett.

Die Versuche obiger Autoren sprachen alle für das tiefere Eindringen der inhalierten Substanzen; es fehlte aber auch nicht an Stimmen, die das Vordringen auch nur einigermaßen großer Mengen bestritten, so Sänger[9]), Staehlin[10]), Christen[11]). Sänger führte Methylenblaunebel durch gebogene Glasrohre. Ein großer Teil des Nebels schlug sich an der konvexen Seite der Biegung nieder. Ähnliches stellte er mit Pulverstaub fest, der durch gebogene naßwandige Glasröhren geführt wurde. Sänger glaubt, daß die in zerstäubtem Zustand in die tieferen Luftwege gelangenden Arzneimittelmengen so gering sind, daß sie eine wahrnehmbare therapeutische Wirkung nicht auszuüben vermögen. Auf dem Wege des Herabtropfens, des Sichverschluckens und der Diffusion könne

---

[2]) Lit. s. J. M. Oertel. S. 29 ff. a. a. O. (vergl. S. 59).

[3]) R. Emmerich, Münchn. med. Wochenschr. 1901. S. 1050.

[4]) R. Emmerich, Münchn. med. Wochenschr. 1902, S. 1610.

[5]) v. Schrötter, Münchn. med. Wochenschr. 1903, S. 919.

[6]) Reitz, Kongreß f. inn. Med. 1904; vergl. Münchn. med. Woch. 1904, S. 854.

[7]) cit. nach Münchn. med. Wochenschr. 1904, S. 854. 59.

[8]) Kapralik u. v. Schrötter, Wien. klin. Wochenschr. 1904, 22, S. 583.

[9]) M. Sänger, Münchn. med. Wochenschr. 1901, 21, S. 831.

[10]) Mohr-Staehlin, Handbuch d. inn. Med. Berlin 1914 II, 270.

[11]) Th. Christen, Münchn. med. Wochschr. 1910, S. 1639.

dagegen schon vorher niedergeschlagene Flüssigkeit in die Trachea gelangen.

Ein Teil dieser negativen Ergebnisse läßt sich, worauf später noch ausführlicher einzugehen sein wird, durch die zu schnelle Resorption vieler Substanzen erklären, so daß die zum Nachweis nötige Konzentration auf der Schleimhaut nicht erreicht wurde.

Eingehende Untersuchungen über das Vordringen zerstäubter Substanzen*) in den Luftwegen, über die dazu notwendige physikalische Beschaffenheit des Nebels und über die zweckmäßige Bauart und Betrieb der Apparate veröffentlichte Heubner[12]). Nach seinen Versuchen sind für die Wirkung der Inhalationsbehandlung folgende drei Eigenschaften des Inhalationsnebels von ausschlaggebender Bedeutung:

1. Die Größe der Einzelteilchen des Nebels,
2. die Dichte des Nebels, gemessen in cmm zerstäubter Lösung in einem Liter Luft und
3. besonders bei den Einzelinhalationsapparaten die Menge des in der Zeiteinheit gelieferten Nebels.

Die Größe der Tröpfchen — der Zerstäubungsgrad — bedingt ihre Fähigkeit in die tieferen Luftwege einzudringen und sich dort niederzuschlagen. Der Zerstäubungsgrad ist abhängig von der verwendeten Apparatur, insbesondere der Konstruktion der Düse; vom Betriebsdruck, mit dessen Anwachsen er bis zu einem gewissen Optimum steigt, und in geringerem Maße von der Art der zu zerstäubenden Flüssigkeit (Wasser-Glyzerin-Oel) und anderen Faktoren (Temperatur, Oberflächenspannung etc.). Bei Zerstäubung wässriger Lösungen nimmt die Größe der Tröpfchen außerdem durch Verdunstung in verschieden starkem Maße ab. Bei den von Heubner untersuchten Apparaten lag die maximale Tröpfchengröße bei 40 — 15 μ, die minimale bei 1 — 4 μ, unter Umständen auch noch darunter.

Je größer der Zerstäubungsgrad, desto mehr Nebelteilchen dringen wohl in die tieferen Luftwege ein, desto geringer ist aber auch ihre Neigung, sich niederzuschlagen, desto größer also die wieder ausgeatmete Nebelmenge. Es gibt somit ein gewisses Optimum der Tröpfchengröße in der Tiefinhalation, Heubner nimmt es mit 5 — 20 μ an. Den Prozentsatz der niedergeschlagenen Menge geben Schäffer und Fried-

[12]) W. Heubner, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 10 (1920), S. 269.

*) (Malachitgrün, Viktoriablauöl, Tierkohlesuspension in Glyzerin-Wasser).

länder[13]) in späteren Versuchen mit Kalziumchlorid zu 33—41% unter ähnlichen Bedingungen an.

An Modellversuchen bestimmte Heubner ferner den Niederschlagsort und die Niederschlagsgröße des Nebels. Er fand, daß besonders Krümmungen und Erweiterungen enger Rohre, also Stellen, an denen bevorzugt Wirbelbildungen auftreten, in hohem Maße niederschlagsbildend wirken, während gerade weite wie enge Rohre sowie Krümmungen von weiten Rohren keine solche Wirkung haben.

Inwieweit das von Sänger[14]) angenommene Vordringen der Inhalationsmittel in niedergeschlagenem Zustand unter dem Einfluß der Inspirationsbewegungen praktisch von Bedeutung ist, wurde von Heubner experimentell zu klären versucht. Zu diesem Zweck wurde bei einem Hund durch eine Trachealkanüle eine Inhalation von Viktoriablauöl in Verbindung mit der Sauerstoff-Äther-Insufflation nach Meltzer durchgeführt, welche Methode eine ausreichende Sauerstoffversorgung des Organismus unter Ausschaltung von Atembewegungen gestattet. Bei der Sektion stellte Heubner einen geringeren Transport von Oeltröpfchen in die feinen Bronchen des Versuchstieres fest, als bei analogen Versuchen mit normaler Atmung des Tieres. Eine sichere Entscheidung für oder wieder Sängers Ansicht konnte jedoch nicht getroffen werden.

Auf Grund seiner Versuche glaubt Heubner annehmen zu dürfen, „daß Mundhöhle, Schlund, und Luftröhre von Inhalationsnebeln der untersuchten Art leicht passiert werden, daß im ungünstigsten Fall höchstens die kurze Strecke der Glottisspalte besondere Verhältnisse schafft. Die Wahrscheinlichkeit ist recht groß, daß die Hauptmenge des inhalierten Nebels ohne wesentliche Verluste ziemlich tief in den Bronchialbaum eindringt und daß bei der Inspiration nur an den stärkeren Krümmungen des Weges etwas Niederschlag haften bleibt. Vor allem wird aber im Augenblick der Umkehr des Luftstromes, infolge der entstehenden Wirbelbildungen, sehr viel von dem inhalierten Nebel auf die Wand der Bronchen gelangen".

In neuerer Zeit erschien noch eine Arbeit von Lazaroff[5]) der sich ebenfalls mit der Frage befaßt, wieweit Inhalationsnebel in die Atemwege eindringen können. Lazaroff ließ Eukalyptol-Menthol-Paraffin, Glyzirenan und Transpulmin inhalieren, also im Gegensatz zu den

[13]) H. Schäffer u. K. Friedländer, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 50 (1926), S. 64.

[14]) vergl. S. 12.

[15]) T. Lazaroff, Experimenteller Beitrag zur Inhalationstherapie. Inaug. Diss. Frankfurt 1927.

meisten oben erwähnten Autoren Substanzen, die in der Therapie von Bedeutung sind. Er konnte dann durch Fettfärbung die Tröpfchen in den Alveolen und im interstitiellen Lungengewebe nachweisen.

Die mannigfachen Lungenerkrankungen im Anschluß an die Einatmung verschiedener Staubarten (Stein-, Metall-, Tabak-, Kohlestaub, infektiöser Staub usw.) gaben Anlaß zu einer Reihe von Untersuchungen über das Vordringen und die Resorption fester Teilchen in den Atemwegen. Es sei besonders die Arbeit von Arnold[16]) erwähnt, der in zahlreichen Versuchen an Hunden und Kaninchen das Eindringen fester Partikel bis in die Alveolen und den Transport durch die Alveolarwand feststellte wie auch auf die Bedeutung eines gesunden Flimmerepithels für die Entfernung der eingedrungenen Staubteilchen hinwies.

Zwecks eingehenderen Studiums der Staubinhalation sei auf die Literaturangaben von Oertel[17]), Poeschel[18]) und Heubner[19]) verwiesen.

Die große Reihe Versuche und Beobachtungen, die über die Frage der Reichweite der Inhalation vorliegen, lassen sich dahin zusammenfassen, daß es unter gewissen Voraussetzungen zweifellos gelingt, Flüssigkeiten und feste Substanzen auf dem Wege der Inhalation bis in die tiefsten Luftwege zu bringen.

2. Neben dieser inhalationstechnischen Bedingtheit des Applikationsabschnittes ist der Angriffspunkt auch noch abhängig von gewissen chemisch-physikalischen Eigenschaften der inhalierten Mittel. Wie in einem späteren Abschnitt ausführlich zu behandeln sein wird, besitzen die Luftwege eine erhebliche Resorptionsfähigkeit, die tieferen Partien sogar für wasserunlösliche Partikel, wie Fettröpfchen, Kohleteilchen u. a. Der pharmakologische Einwirkungsort wird aber nur bei den Mitteln vorwiegend auf die Luftwege beschränkt bleiben, bei denen die Resorption relativ langsam oder geringfügig ist, oder die durch ihre chemischen Affinitäten mit den Bestandteilen des Lungentraktus reagieren und so am Applikationsort zurückgehalten werden. Am besten lassen sich die Verhältnisse in einem Schema (Tabelle 2) darstellen. Man muß sich bei diesem Schema natürlich klar sein, daß es da Grenzen zieht, wo in Wirklichkeit fließende Übergänge sind. So z. B. wird von den meisten Substanzen, die in der Absicht einer lokalen Wirkung angewendet werden, ein mehr oder weniger

---

16) Arnold, Untersuchungen über Staubinhal. u. Staubmetastase. Leipzig 1885.

17) J. M. Oertel, Handb. d. allg. Therap. Bd. I, 4, S. 24 (1882).

18) K. Poeschel, S. 5—7. Inaug.-Diss. Bern 1905.

19) W. Heubner, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 10 (1920), S. 274.

großer Teil unbeabsichtigt resorbiert, wie es auch keine Mittel gibt, die rein resorptiv wirken, ohne lokal einen, wenn auch unmerklichen Einfluß zu haben.

Tabelle 2.

Inhalationsmittel	Ort der Einwirkung	Beispiele
nicht resorbierbar		
a) lokal indifferent	Sekret	Schleimstoffe
b) lokal different		Adstringentien
resorbierbar	Schleimhaut	
a) lokal different	Gesamtkörper	Phenol
b) lokal indifferent		Kalziumchlorid, Insulin

B. Wirkung lokal angreifender Mittel.

Die Vorkämpfer der Inhalationstherapie stellten die örtliche Wirkung in den Vordergrund und auch heute noch wird die Inhalation meist mit dem Ziel der örtlichen Beeinflussung des Krankheitsgeschehens angewandt.

Die Indikationen, die sich in der ärztlichen Praxis herausgebildet haben, sind bereits in der Übersicht im Teil I dieser Arbeit aufgeführt; die pharmakologischen Wirkungen, die diesen Indikationen zugrunde liegen, kommen in den meisten Fällen in der Indikationsangabe bereits zum Ausdruck. Die Begriffe Anämisierung, Anästhesierung, Adstringierung, antiseptische Beeinflussung, Spasmolyse bedürfen daher keiner weiteren pharmakologischen Erläuterung.

Bemerkt soll allerdings werden, daß die Verwirklichung der in den Indikationen enthaltenen therapeutischen Absichten an sich schon, das heißt unabhängig von der Frage der ausreichenden Dosierung, großenteils an der Schleimhaut des Atemtraktus genau so problematisch ist, wie bei den anderen Schleimhäuten. Dies gilt insbesondere für die antiseptisch wirkenden und die gefäßdichtenden Mittel. Ferner muß gesagt werden, daß einzelne Stoffe, die in der Übersicht über die in der Praxis angewandten Mittel angeführt sind, als solche für den beabsichtigten Zweck ungeeignet erscheinen. Hier wären in erster Linie zu nennen, die z. B. bei Muszcat zusammen mit den lokalanästhetisch wirkenden Substanzen empfohlenen Opiate. Wenn die verabreichte Dosierung zu einer Wirkung ausreicht, kann es sich bei den Opiaten und Blausäure-haltigen

Mitteln nur um eine zentrale Analgesierung handeln, nicht um lokale Anästhesierung. Auch bei Extractum Belladonnae kommt keine lokale, sondern eine resorptiv bedingte Wirkung auf die Sekretion in Frage. Die inhalatorische Applikation dieser zum Teil stark wirkenden Mittel muß wegen der Unsicherheit der Dosierung als fragwürdig angesehen werden.

Zur Anwendung des Kalzium ist ebenfalls zu sagen, daß eine abdichtende Wirkung von Ca-Jonen bei lokaler Einwirkung bisher nicht nachgewiesen ist, die Applikation des Kalziums erfolgte in den einschlägigen Versuchen durchweg auf dem Wege der Injektion.

Sekretionsbeschränkung und Desodorisierung werden bei verschiedenen Krankheiten empirisch angewandt. Über die Art und Weise, wie die Wirkung zustande kommt, läßt sich pharmakologisch bis jetzt nichts sicheres sagen.

Die aufgeführten Asthmamittel enthalten durchweg Stoffe, deren spezifische Wirkung gegenüber Spasmen pharmakologisch feststeht. Ihre Wirkung ist aber im wesentlichen wohl nur resorptiv zu verstehen. Höchstens erscheint es bei der Gruppe der Räucherpulver und Asthmazigaretten möglich, daß neben einer resorptiven Atropin-Wirkung wenigstens für die Stramoniumzigaretten, für die Frick[20]) in seiner Dissertation durch Untersuchung des Rauches der Asthmazigaretten gewisse Unterlagen bringen konnte, noch eine reflektorische Komponente, ausgelöst durch den Schleimhautreizeffekt des Rauches, an dem Ergebnis beteiligt ist.

Eine ausführlichere pharmakologische Besprechung erfordern die in Tabelle 1 unter A 1 aufgeführten, unter dem Begriff der „Expectorantien" zusammenzufassenden feuchtenden, sekretionsanregenden und hyperämisierenden Mittel.

Die wichtigste Indikation der Erleichterung der Expektoration durch Verflüssigung des Sekretes kann sowohl durch verflüssigende Einwirkung auf das schon produzierte Sekret wie auch durch vermehrte Produktion eines flüssigen Sekretes geschehen. Eine solche verflüssigende Einwirkung erfolgt schon unmittelbar durch Feuchtung und kann vielleicht verstärkt werden, wenn gleichzeitig Stoffe, die die Flüssigkeit osmotisch zurückhalten, aufgebracht werden. Auch von einer spezifischen kolloidchemischen Wirkung gewisser Ionen, wie Jodid, Rhodan u. a. auf den Quellungszustand der eiweißhaltigen Bestandteile des Sekretes könnte an sich ein verflüssigender Einfluß erwartet werden. Alle diese Wirkungen erfordern aber zweifellos relativ große Substanzmengen, deren Applikation in vielen Fällen an technischen Schwierigkeiten scheitern dürfte.

[20]) Frick, Diss. Tübingen 1937.

Eine notwendige Voraussetzung für die gewünschte Drüsentätigkeit, insbesondere für die Erzeugung sehr flüssigen Sekretes, ist die aktive Hyperämisierung. Diese hat außer der Sekretionsanregung noch eine weitere wichtige Indikation, die jeder aktiven Hyperämisierung zukommt: Verbesserung der Strömungsverhältnisse innerhalb und außerhalb (Lymphstrom) der Gefäßbahn, Behebung von Stauungszuständen und Stasen chronischer Entzündungsbezirke, somit günstige Beeinflussung der allgemeinen Ernährungslage des Gewebes wie etwaiger krankhafter Prozesse darin.

Diese Sekretionsanregung und Hyperämisierung wird, wenn sie diesen günstigen Einfluß haben soll, nur im Rahmen einer physiologischen Wirkung zustande kommen dürfen. Selbst zu entzündlichen Zuständen führende Einwirkungen werden die beabsichtigten günstigen Einflüsse nicht besitzen können. Da nun alle praktisch in dieser Richtung verwendeten Mittel bei genügend starker Einwirkung solche entzündlichen Erscheinungen bewirken, ist ihre therapeutische Wirkung in erster Linie eine Frage der richtigen Dosierung. Diese Dosierungseinschränkung muß sowohl die Dosierung der Inhalation in der Zeiteinheit wie auch die Dauer der Einwirkung betreffen. Aus den Erfahrungen der Pharmakologie ist ja bekannt, daß viele Mittel, die bei kurzdauernder Einwirkung reversible Erscheinungen machen, bei längerer Dauer irreversibel wirksam werden.

Die Art und Weise, wie die Hyperämisierung und Sekretionsanregung zustande kommt, ist dieselbe, wie bei allen anderen analogen „Reizwirkungen". Als Empfangstelle für den Reiz können im Gebiet der Atmungswege neben sensiblen und Temperaturnervenendigungen auch die sensorischen Empfangsapparate der Geruchs- und Geschmacksnerven eine Rolle spielen. Die Vermittlung der sensorischen Apparate wird um so mehr in Betracht kommen, je kleinere Substanzmengen appliziert werden, da die Empfindlichkeit der Geruchs- und Geschmacksapparate bekanntlich besonders groß ist.

Der Effekt dieser Reizung kann mehr oder weniger lokal beschränkt bleiben, kann aber auch reflektorisch erheblich weiter geleitet werden. Es sei hier nur an die Ausbreitung von Reizungen der Magenschleimhaut auf die Bronchialsekretion verwiesen (expektorierende Wirkung der Emetica). Es darf deshalb wohl angenommen werden, daß auch auf die oberen Teile der Atmungswege beschränkt bleibende Reize in den tieferen Partien Sekretion auslösen können. Eine übersichtliche Darstellung dieser Beziehungen ist in Tabelle 3 wiedergegeben.

Die chemische Grundwirkung, mit der die verschiedenen benutzten Agentien ihre Reizwirkung ausüben, ist sehr verschiedenartig, teils osmotischer Natur (Salze), teils Reaktionswirkung (Säuren), teils mehr spezifischer Art.

Tabelle 3.

Wirkungen der lokal angreifenden Inhalationsmittel

Inhalationsmittel	Direkt örtlich	reflektorisch und reaktiv örtlich	nachbarlich	fern
	Auf das Sekret:			
Wasser, Salze	Feuchtung, Verflüssigung			
Mucilaginosa	Ersatz			
Antiseptica	Desinfektion			
	Auf die sensiblen Nerven:			
Riechstoffe	Anästhesierung	Spasmolyse		psychisch
Lokalanästhet.	Anästhesierung	Anämisierung	Exsudathemmung	
Kälte, Menthol				
Sens. reizende Stoffe	Reizung	Hyperämisierung		
		Sekretion	Motorik	
Wärme	Reizung	Entzündliche Reaktion	Entz. Reakt.	unspez. Reiz
	Auf das Gefäßsystem			
Adrenalinartige Stoffe	Anämisierung, Exsudathemmung, Abschwellung			
Entzündungserregende Stoffe	Hyperämisierung, Stase, Exsudation	Entzündliche Reaktion	Entzündliche Reaktion	unspez. Reiz
	Auf die Gewebszellen			
Osmot. wirks. St.	Schädigung	Entzündliche Reaktion und Regeneration		unspez. Reiz
Adstringentien	Verschorfung			
Ätzende Stoffe	Nekrose			

Neben den hier hauptsächlich betrachteten Wirkungen der expektorierenden Mittel sei noch auf die Beeinflußung des Flimmerepithels im Sinne einer Beschleunigung und Verstärkung des Zilienschlages [21]) und auf die der glatten Muskulatur der Bronchen im Sinne einer Anregung peristaltikartiger Bewegungen [22]) hingewiesen. Beiden soll besonders in den kleinen Bronchen, in denen die Kraft des Hustenstoßes eine

[21]) s. M. Kochmann, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 150 (1930) S. 23.
[22]) Lit. bei T. Gordonoff, Zeitschr. f. d. ges. exper. Med. 97 (1935) S. 1.

geringere ist, ein gewisser Einfluß auf die Beförderung des Sekretes zukommen; ihre wirkliche Bedeutung in dem Mechanismus der „Expektoration" ist jedoch größtenteils noch unbekannt.

Gordonoff, Merz und Janet[23]) versuchten mit Hilfe einer neuartigen Methode die Wirkung der Expektorantien am unversehrten Tier zu analysieren. Sie injizierten Kaninchen eine geringe Menge Kontrastöl (Jodipin oder Lipojodol) möglichst tief in die Bronchen. Vor dem Röntgenschirm konnte dieses künstliche „Exsudat" leicht beobachtet werden. Normalerweise bleibt der Schatten stundenlang an Ort und Stelle liegen; nach Injektion oder peroraler Gabe verschiedener Expektorantien hellte sich der Schatten auf oder wanderte nach oben. Gordonoff und Merz unterschieden danach eine sekretorische (ausgesprochen z. B. bei Jodkali) und eine motorische (z. B. bei Ammoniumchlorid) Wirkungskomponente der Expektorantien. Den motorischen Effekt führten sie weniger auf eine Beeinflussung der Flimmerbewegung als vielmehr auf Anregung der Bronchialmuskulatur zu peristaltischen Kontraktionen zurück. Auch die normalen Bronchen sollten diese Eigenschaften, wenn auch in viel schwächerem Maße haben.

In neueren Arbeiten kommen Gordonoff und Scheinfinkel[24]) jedoch auf Grund eingehender Untersuchungen unter Zuziehung von Röntgenkinematographie, Kymographie und Elektrobronchographie zu dem Ergebnis, daß unter physiologischen Bedingungen peristaltische Bewegungen in den Alveolen und Bronchen sich nicht beobachten lassen. Gordonoff[25]) erklärt die sekromotorische Funktion der Lunge und Bronchen durch Verbesserung der Atemtätigkeit (Vermehrung des Atemvolumens und der Atemfrequenz).

C. Resorptive Wirkung von Inhalaten.

Neben der Behandlung der Lungenwege sind schon lange Bestrebungen im Gange, die Möglichkeit einer Resorption durch die Atemwege zu erweisen und zu therapeutischen Zwecken auszunutzen.

---

[23]) T. Gordonoff, Verh. dtsch. pharmak. Ges. 1930.
T. Gordonoff u. Merz, Klin. Wochenschr. 1931, S. 928.
T. Gordonoff u. Janett, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 79 (1931), 486.
T. Gordonoff, Fortschr. Ther. 1931, H. 18.
T. Gordonoff, Med. Klin. 1931 N. 49. S. 1794.

[24]) T. Gordonoff, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 97 (1935), S. 1.
T. Gordonoff, u. N. Scheinfinkel, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 99 (1936), S. 1.

[25]) siehe 24).

Wohl der Erste, der die schnelle Resorption gelöster Stoffe durch die Schleimhaut der Luftwege experimentell nachwies, war Wasbutzky[26]). Er konnte bei intratrachealer Applikation von gelbem Blutlaugensalz und von Jodkali schon nach 5—10 Minuten eine starke Berlinerblau-, bezw. Jodreaktion im Harn von Kaninchen erhalten. Er stellte auch fest, daß die Resorption nach intratrachealer Applikation schneller und ausgiebiger vor sich ging als nach subkutaner. Kaninchen erhielten 4 ccm Atropin. sulfuric. 0,06 : 30,0 in die Trachea injiziert, nach 4 Minuten trat Akkomodationslähmung und Mydriasis auf, während nach subsubkutaner Injektion der gleichen Dosis erst nach 12 Minuten eine Wirkung auf die Pupille deutlich war. In einem anderen Versuch erzielte er schon mit 0,2 g Chloralhydrat in 10%iger Lösung intratracheal nach 2 Minuten Narkose, zur gleichen Wirkung waren subkutan 1—2 g erforderlich. Entsprechendes fand er für Strychnin, Curare und glykocholsaures Natrium, Versuche mit Eisenchlorid und Hämoglobin schlugen dagegen fehl.

Peiper[27]) bestätigte die Versuche Wasbutzky's und dehnte sie auf Kal. nitric. und Salicylsäure aus. Auch eiweißhaltige Stoffe, wie Blut, Milch, Hühnereiweiß wurden von den Luftwegen aus resorbiert. Erstaunlich ist die große Flüssigkeitsmenge, die in kurzer Zeit aufgesaugt wurde. Einem Kaninchen konnte Peiper alle 10 Minuten 10 ccm Flüssigkeit intracheal injizieren, ohne daß wesentliche Erscheinungen auftraten.

Ähnliche Versuche stammen von Nothnagel[28]), Fleiner[29]), Sehrwald[30]), v. Schrötter[31]) und Heryng[32]). Einen großen Fortschritt brachte in diesen Fragenkreis die Arbeit von Heubner und Rona[33]), indem sie einmal zu ihren Untersuchungen keine körperfremde Substanz, sondern das körpereigene Kalziumchlorid benutzten, zum anderen durch Messung der gegebenen Substanzmenge und der erzielten Wirkung zahlenmäßige Unterlagen für die Wirksamkeit der resorptiven Inhalationstherapie lieferten.

Die Applikation von Kalziumchlorid erfolgte intravenös, subkutan und intratracheal in 5%iger Lösung des kristallwasserhaltigen Salzes. Die

[26]) I. Wasbutzky, Inaug.-Diss. Königsberg 1879.
[27]) E. Peiper, Zeitschr. f. klin. Mediz. Bd. 8, H. 4 (1884), S. 293.
[28]) H. Nothnagel, Virchow's Archiv 71 (1877), S. 414.
[29]) W. Fleiner, Verchow's Archiv 112.
[30]) E. Sehrwald, Archiv f. klin. Mediz. 39 (1886), S. 162.
[31]) a. a. O. s. S. 12, 4.
[32]) T. Heryng, Berlin. klin. Wochenschr. 1906, S. 323 und 361.
[33]) W. Heubner u. P. Rona, Biochem. Zeitschr. 93 (1919), S. 187.

Inhalation wurde durch eine Trachealkanüle vorgenommen, um möglichst wenig Nebel in den oberen Luftwegen zu verlieren. Trotzdem mußte eine 80%ige Lösung des Salzes verwendet werden, um eine deutliche Wirkung zu erzielen. Die Bestimmung der eingeatmeten Menge geschah aus dem Atemvolumen des Versuchstieres — es wurden Katzen verwendet — und der Nebeldichte. Letztere ergab sich aus der beim Versuch verbrauchten Luftmenge und der zerstäubten Lösungsmenge. Obwohl der Nebel direkt in die Trachealkanüle geleitet wurde, „dürfen die Werte für die inhalierte Chlorkalziummenge von vorn herein nur als annähernde betrachtet werden und können im Einzelfall gewiß Fehler um 100% nach oben oder unten aufweisen. Dabei ist der Teil des Inhalationsnebels noch nicht einmal berücksichtigt, der wieder ausgeatmet wird".

Von Interesse ist hier wohl eine Zusammenstellung von Mittelwerten der von Heubner und Rona angestellten Versuche (Tabelle 4). Die Autoren fassen die Versuche dahin zusammen, daß es gelingt, mit Hilfe der Inhalation in praktisch brauchbaren Zeiten Kalzium in wirksamen Dosen ohne bemerkbare lokale Schädigung einzuverleiben und daß dabei der Blutkalk auch überdurchschnittliche Werte erreichen kann. Eine einigermaßen konstante Dosierung halten sie infolge der willkürlichen Beherrschung der Atemgröße beim Menschen für möglich.

Entsprechende Versuche mit Kalziumchloridinhalationen werden von Riesenfeld[34]) am Menschen ausgeführt. Sie ergeben grundsätzlich das Gleiche, nur ist entsprechend der ungünstigeren Versuchsbedingungen — keine Trachealkanüle, geringere Dosen — die Steigerung des Kalkspiegels geringer.

Tabelle 4.

(nach Heubner und Rona).

Versuch Nr.	Zufuhrweg	Dosis pro kg in gr $CaCl_2$	Zeit d. Analyse nach Ca-Zufuhr	mg CaO in 100 ccm Blut	
				vor der Ca-Zufuhr	nach der Ca-Zufuhr
8 und 9	intraven.	0,23	0,2—0,5 h	10,4	27,9
12—15	subkutan	0,23	1,5—2,6	11,7	15,9
18—19	intratrach.	0,27	1,2—1,6	9,5	22,7
20—22	Inhalation Spieß-Dräg.	(0,27)	0,6—1,0	10,4	14,7
23—26	Inhalation Tancré	(0,17)	0,6—1,1	10,8	13,1

[34]) W. Riesenfeld, Inaug.-Diss. Breslau 1925.

1920 veröffentlichte Heubner[35]) in seiner schon erwähnten Arbeit eine Reihe weiterer Beobachtungen, die für eine außerordentlich große Resorptionsfähigkeit der Schleimhaut des Respirationstraktus und zwar besonders des Flimmerepithels sprachen. Nach einer dreistündigen Inhalation von 20%iger Ferrozyankalilösung fand er die Rachen-, Gaumen-, Mund- und Oesophagusschleimhaut der Tiere deutlich mit Eisenchlorid blau färbbar, während sich Nasen- und Trachealschleimhaut nicht färben ließen. Dabei atmeten die Tiere den Nebel durch die Nase ein, so daß diese eigentlich die stärkste Färbbarkeit aufweisen müßte. Bei der Inhalation durch die Trachealkanüle fand Heubner nur die Schleimhautabschnitte in unmittelbarer Umgebung der Kanüle tingiert, alle tieferen Teile waren farblos. Das resorbierte Ferrozyan konnte nach 20—30 Minuten im Urin nachgewiesen werden.

Die schnelle Resorption erklärt auch die Tatsache, daß manche Untersucher das Vordringen des Nebels in die tieferen Luftwege abstritten. Bei der Inhalation von leicht resorbierbaren Substanzen verschwinden diese so schnell wieder aus dem Bronchialbaum, daß die zum Nachweis notwendige Konzentration nicht erreicht wird.

Weiter sei auf die erwähnte Arbeit von Lazaroff[36]) hingewiesen, die ähnliche Ergebnisse zeitigte.

Bechhold[37]) führte den Nachweis, daß die Mundschleimhaut nach 5 Minuten dauernder Bespülung mit verschiedenen verdünnten Lösungen (Karbolsäure, Inspirol u. a.) diesen annähernd die Hälfte der gelösten Substanz entzog.

Nach Blume und Breuning[38]) ist bei intratrachealer Injektion von Natriumsalizylat dieses nach 1 Minute im Blut und nach 10 Minuten im Harn nachweisbar; bei subkutaner Injektion dagegen zeigten sich die ersten Spuren im Blut nach 9 Minuten, die ersten Spuren im Harn nach 17 Minuten.

Nachdem durch diese große Zahl von Untersuchungen die außerordentliche Resorptionsfähigkeit der Schleimhaut der Luftwege nachgewiesen war, lag es nahe, für Substanzen, die per os unwirksam, subkutan oder intravenös gefährlich oder unbequem zu geben waren, den Weg der Inhalation zu versuchen.

Im Folgenden sei eine kurze Zusammenstellung der klinischen Erfolge und Erfahrungen in der resorptiven Inhalationstherapie gegeben.

---

[35]) W. Heubner, s. S. 13, 12. S. 270 ff.

[36]) T. Lazaroff, s. S. 14, 15.

[37]) H. Bechhold, Münchn. med. Wochenschr. 1924, H. 40, S. 1391.

[38]) W. Blume und P. Breuning, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 161 (1931), S. 181.

Schon 1904 ließen Kapralik und v. Schrötter[39]) Tuberkulin zu diagnostischen und therapeutischen Zwecken inhalieren. Die beobachteten Herd- und Allgemeinreaktionen stimmten mit den nach Injektion eintretenden überein. Bemerkenswert ist die große benötigte Tuberkulinmenge von 35—250 mg für eine Inhalation. Hering[40]) und Moczulski[41]) empfahlen Strophantusinhalationen bei Herzinsuffizienz. Die Kalziumtherapie wurde schon erwähnt (Zuelzer[42]), Schäffer und Friedländer[43]), Riesenfeld[44]), Petrella[45])). Ihr Ziel ist die Behandlung von exsudativen Prozessen wie akuten Katarrhen, Lungenoedem nach Kampfgasvergiftung etc., ferner von nervöser Übererregbarkeit: Tetanie, Vagotonie, Asthma bronchiale.

Bald nach Einführung des Insulins in die Therapie des Diabetes mellitus wurde dieses Gegenstand eingehender Untersuchungen in dieser Richtung. Laqueur und Grevenstuk[46]) zeigten im Tierversuch, daß Insulin nach intratrachealer Injektion resorbiert wird, ohne wesentlich an Wirksamkeit einzubüßen. Kurz darauf wurde die Insulininhalation von Heubner, de Jough und Laqueur[47]) beim Menschen erprobt. Es gelang, den Blutzucker zu senken, allerdings wurde etwa die dreißigfache Menge gegenüber subkutaner Injektion benötigt. Denselben schlechten Wirkungsgrad betont auch Robitschek[48]). Er mußte Kaninchen 60 Einheiten Insulin inhalieren lassen, um eine Senkung des Blutzuckers von 0,12 auf 0,08% zu erzielen. Ebenso konnte er bei einem Diabetiker die tägliche Zuckerausscheidung durch Inhalation von Insulin von 93 auf 61 g herabdrücken, erreichte aber bei subkutaner Applikation von weniger Insulin eine Senkung der Zuckerausscheidung auf 7 g.

Gänßlen[49]) gibt eine bessere Ausbeute mit einem kleinen Handinhalationsapparat an, mit dem es möglich ist, nur während der Inspirationsphase zu zerstäuben, also den Nebelverlust während der Exspirations-

---

[39]) E. Kapralik u. H. v. Schrötter, Wien. klin. Woch. 1904, N. 22.
[40]) T. Heryng, Klin.-therapeut. Wochenschr. 1908, Nr. 31.
[41]) J. Moczulski, Wien. klin. Woch. 1914, Nr. 2, S. 31.
[42]) Zuelzer, Berlin. klin. Woch. 1911, S. 285.
[43]) H. Schäffer u. K. Friedländer, l. c., S. 14,13.
[44]) W. Riesenfeld, l. c., S. 22, 34.
[45]) A. Petrella, Rass. Ter. e Pat. clin. 5, 718 (1933), cit. nach Berichte üb. d. ges. Phys. u. exper. Pharmak. 77, S. 531.
[46]) E. Laqeur u. A. Grevenstuk, Klin. Wochschr. 1924, N. 28. S. 1273.
[47]) W. Heubner, S. E. de Jough u. E. Laqueur, Klin. Wochschr. 1924, N. 51, S. 2342.
[48]) W. Robitscheck, Med. Klinik, 1925, S. 19.
[49]) M. Gänsslen, Klin. Wochschr. 1925, S. 71.

phase zu vermeiden. Es gelang jedoch auch ihm nicht, den Blutzuckerspiegel genügend zu senken.

Eingehende Untersuchungen über die Aussichten der inhalatorischen Insulintherapie veröffentlichte Palm[50]). Er zerstäubte mit Hilfe von Inhalationsapparaten mit bekannter Nebelmenge, -dichte und Zerstäubungsgrad eine Lösung von Insulin in 10% Harnstofflösung, welche er nach verschiedenen Vorversuchen als die stabilste und geeignetste festgestellt hatte. Es gelang ihm bei verschiedenen Versuchspersonen, den Blutzucker zu senken. Allerdings hatte die Inhalation von 200 Einheiten dieselbe Wirkung wie die subkutane Injektion von 2 Einheiten. In einer anderen Versuchsreihe war das Verhältnis 300—500 zu 10. Also auch hier ein ganz enormer Mehrverbrauch. (Vergl. auch die Angaben von Kapralik und v. Schrötter S. 24).

Teilweise konnte Palm den Grund dieser auffälligen Diskrepanz klarstellen. Das Insulin wird bei der Zerstäubung durch die innige Berührung mit der Luft zu 60—70% zerstört, wie er bei der Wiedergewinnung des vernebelten Insulins mit Hilfe von elektrischen Staubfiltern und Wattefiltern feststellte. Dazu kommen die Verluste durch Wiederausatmen, Verschlucken, Ausspeien usw., sodaß der schlechte Wirkungsgrad wenigstens teilweise erklärt erscheint. Palm kommt auf Grund seiner Versuche zu dem Schluß, daß „die Inhalation von Insulin keine Aussicht hat, eine brauchbare Methode zu werden".

Haupt[51]) empfiehlt die Soleinhalation zur Anregung und Heilumstimmung des ganzen Körpers, z. B. bei Anämie, Chlorose, Scrofulose, in der Rekonvaleszenz nach schweren Krankheiten. Seyderhelm[52]) behandelt croupöse und Bronchopneumonien mit Inhalationen von 10%-iger Chininlösung — ebenfalls eine rein resorptive Wirkung. Goerisch[53]) versuchte die Seekrankheit mit Inhalationen von Nauseatin I (Dialysat. Valerian., Dialysat. Belladonn., Scopolamin. hydrobromic., Papaverin, Glycerin., Menthol) und Nauseatin II (Nebennieren- und Hypophysenhormon Kalziumchlorid, Glyzerin, Aqua Menthae) zu behandeln. Er gibt an einem großen Material von 4000 Inhalationen Erfolgszahlen zwischen 43% und 100% (in der Mehrzahl Dauererfolg für die ganze Seereise, in der Minderzahl vorübergehender Erfolg), im Mittel 73% an.

Nach Petterson[54]) soll Metallosan neben einer ätiotropen und symptomatischen Beeinflußung auch eine günstige reiztherapeutische Wir-

50) A. Palm, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 55 (1927), S. 432.
51) Haupt, Zeitschr. f. wiss. Bäderkunde. Jg. 2, H. 10 (1928).
52) R. Seyderhelm, Verh. dtsch. Ges. f. inn. Med. 1929.
53) E. Goerisch,. Dtsch. med. Wochschr. 1930, N. 6, S. 224.
54) Petterson, Zeitschr. f. Tbc. 67 (1933), S. 60.

kung bei der Inhalation entfalten. Petterson betont, daß gerade bei der Reizkörpertherapie größte Vorsicht notwendig ist, um nicht durch zu starke lokale und Allgemeinreaktion den Ablauf der Krankheit ungünstig zu beeinflussen. So beobachtete J. Seichter[55]) nach Inhalationen mit Victoria-Quelle in Kolberg Acutwerden von chronisch-entzündlichen Prozessen —wieder ein Hinweis auf die Wichtigkeit genauer Dosierung in der resorptiven Inhalationstherapie. Isserlin[56]) empfiehlt zur Allgemeintherapie Inhalationen von Kalzium, Jodkalium, sowie Raum-inhalationen von Amylnitrit bei Hypertonie.

Hieher gehören auch jene gewiss nicht seltenen Fälle, in denen bei der Inhalation neben der beabsichtigten lokalen Wirkung auch eine mehr oder weniger unbeabsichtigte Allgemeinwirkung auftritt. Einer solchen Allgemeinwirkung wird von vielen Klinikern die günstige Wirkung des Guajakols auf die Tuberkulose zugeschrieben; langdauernde Salzinhalationen sollen einen Einfluß auf das rote Blutbild haben (vergl. Haupt, S. 25), Inhalationen von ätherischen Oelen verändern das weiße Blutbild (Yoshida, vergl. S. 52) usw.

III. Dosierung der Inhalationsmittel.

Die Einwirkungsmöglichkeiten der Inhalationsmittel sind also recht vielseitig. Für ihre Realisierung ist aber die Frage der tatsächlich zur Wirkung gelangenden Dosis entscheidend. Dabei ist zu unterscheiden zwischen der resorptiv und der lokal wirksam werdenden Dosis. In ersterem Falle kommt es auf den zur Resorption gelangenden Teil der auf der Wand der Luftwege niedergeschlagenen Arzneimittelmenge an, im letzteren Fall dagegen auf den nicht resorbierten Anteil; beide sind abhängig von der Menge des Arzneimittelniederschlags.

Die Größe der Resorption ist bedingt durch Wasser- und Lipoidlöslöslichkeit der Agentien, durch Art (Mund, Nase, Trachea etc.) und Zustand der Schleimhaut und des Sekrets, beides evt. beeinflußt durch die aufgebrachten Agentien (Adstringentien, Mucilaginosa), durch die Durchblutung der Schleimhaut und anderes.

Die Menge des Arzneiniederschlages ist abhängig von Nebeldichte, Nebelmenge, Schwebevermögen der Nebelteilchen, Atemtyp, Atemvolumen und Atemfrequenz, von anatomischen Verhältnissen der Luftwege (Krümmung, Verengerung, Erweiterung, Abzweigung), von dem Zustand ihrer Wandungen und anderem.

[55]) Josepha Seichter, Fortschr. Therap. 5 (1929).
[56]) Isserlin, Zeitschr. f. d. ges. phys. Therap. 37, S. 176.

Diese Faktoren sind, soweit sie sich im Inneren des lebenden Organismus abspielen, fast völlig unbekannt und meist auch unbeeinflußbar. Trotzdem ist es natürlich notwendig, die für die Menge des Niederschlags verantwortlichen Faktoren möglichst genau kennen zu lernen.

1. Technische Fragen der Dosierung.

Diese Konstanten der Inhalationsapparate und des Nebels wurden erst in neuerer Zeit genauer entersucht, insbesondere in der schon öfter erwähnten Arbeit von Heubner (vergl. S. 13).

Kurz wiederholt sind nach Heubner die 3 wesentlichen Eigenschaften des Inhalationsnebels

1. der Zerstäubungsgrad
2. die Nebeldichte
3. die Nebelmenge

Die Bedeutung des Zerstäubungsgrades für die Tiefenwirkung der Inhalation wurde bereits eingehend behandelt, es sei nur daran erinnert, daß Heubner auf Grund seiner Untersuchungen für die Erreichung der tieferen Abschnitte der Luftwege ein Optimum der Tröpfchengröße bei etwa 5—20 my angibt.

Die in der Zeiteinheit dem Patienten applizierbare Arzneimittelmenge ist — bei konstanten anderen Faktoren — proportional dem Produkt aus Nebeldichte und Atemvolumen. Für die vom Apparat gelieferte Nebelmenge gibt es nur eine Mindestforderung. Sie muß mindestens so groß sein wie der Atembedarf des Patienten, damit ein Ansaugen von Nebenluft und damit eine Verdünnung des Nebels vermieden wird. Dabei ist noch zu beachten, daß bei den gewöhnlichen Apparaten ohne Sparbeutel ein großer Teil des Nebels während des Exspiriums verloren geht; die gelieferte Nebelmenge muß bei diesen Apparaten also entsprechend (doppelt—dreifach) größer sein. Eine Steigerung über diesen Mindestbetrag hinaus ist zwecklos.

Da die Dosierung in der Tief-Inhalationstherapie sich in den meisten Fällen — wie noch näher darzulegen sein wird — an der unteren Grenze, um nicht zu sagen unter der unteren Grenze der pharmakologischen Wirksamkeit bewegt, sind Apparate mit möglichst großer, genau bekannter Nebeldichte bei günstigem Zerstäubungsgrad und ausreichender Nebelmenge erwünscht. Heubner hält eine Nebeldichte von 50 cmm/Liter bei der Tief-Einzelinhalation für das technisch erreichbare Höchstmaß.

Um eine rasche Orientierung zu ermöglichen, in wieweit die vorhandenen Inhalationsapparate und -systeme den gestellten Anforderungen entsprechen, habe ich Tabelle 5 zusammengestellt. In dieser Tabelle sind die Angaben

Tabelle 5.

Autor und Jahr	Inhalationssystem	Druck der zerstäubenden Preßluft	zerstäubte Lösung	Nebeldichte cmm/Ltr.	Nebelmenge Ltr./Min.	größte Tröpfchen	%-Zahl d. kl. Tröpfchen unter 4 μ in der Gesamtzahl all. gemess. Tröpfchen	
1. Rauminhalation								
Emmerich 1901	Bulling	—	0,5 % NaCl	7,4	—	60—100	meist. Trpf. 0,6-12 μ	**Nebeldichte:** berechnet aus der inhal. Salzmenge
Schultz-Evers 1936	Bad Ems	3—4	3 % Solelösg.	34	—	—	—	berechnet aus der inhalierten Wassermenge
2. Einzelinhalation								
Heubner-Rona 1919	Spieß-Dr. e.	2	40% $CaCl_2$	15—16,5	9,1—9,6	—	—	**Nebeldichte und Nebelmenge:** berechnet aus der zerstäubten Lösung und der verbrauchten Preßluft
	Sp. Dr. d.	2	„ „	8,3	24,4	—	—	
	Tancré	0,3	„ „	9,0	9,1	—	—	
	Tancré dk.	1—1,5	„ „	4,7—8,8	30—37	—	—	
Heubner 1920	Tancré	0,5	Wasser	8	14,0	—	—	Werte v. Heubner angegeb.
	„	1,0	„	13	20,0	—	—	Nebeldichte nach Tab. 9
	„	0,5	1,2% Malachitgr.	8	10,0	45 μ	—	Nebelmenge nach Tab. 7
	„	1,0	„ „	16	17,7	38 „	—	größte Tröpfchen nach Tab. 14
	„	0,5	40% $CaCl_2$	5	13,7	—	—	
	„	1,0	„ „	12	20,0	—	79%	Prozentzahl der kleinsten Tröpfchen unter 4 μ in der Gesamtzahl der gemessenen Tröpfchen nach Tab. 15
	„	2,0	„ „	—	—	—	95%	
	Sp. Dr. e.	0,5	Wasser	12	3,3	—	—	
	„ „	1,0	„	22	5,4	—	—	
	„ „	2,0	„	22	9,1	—	—	
	„ „	1,0	Malachitgrün	17	4,0	36 my	—	
	„ „	1,5	„	20	5,9	44 „	—	

	Sp. Dr. e.	1,0	40% $CaCl_2$	15	4,7	—	42%	
	„ „	2,0	„ „	13	8,3	—	40%	
	Regener 1	1,0	Wasser	—	12,1	—	—	
	„ 3	0,5	„	15	1,6	—	—	
	„ 3	1,0	„	54	—	—	—	
	„ 3	1,25	„	—	5,7	—	—	
	„ 3	2,0	„	47	4,1	—	—	
	Regener 4 d	1,0	40% $CaCl_2$	—	—	—	40%	
	„ „	1,5	„ „	—	—	16 μ	—	
	„ „	1,75	Wasser	—	10,5	—	—	
	Feldvernebler	Höchstdruck	„	28	—	—	—	
Schäffer-Friedländer 1926	Sp. Dr. e.	2,5	40% $CaCl_2$	8—10	15—5	—	—	Nebeldichte u. Nebelmenge berechnet aus der Menge der zerst. Lösg. und der verbrauchten Preßluft
	Sp. Dr. d.	3,0	„ „	3,4—4,3	30	—	—	

Zur Erklärung:

Sp. Dr. e = Spieß-Dräger einfache Düse
Sp. Dr. d = Spieß-Dräger doppelte „
Tancré d = Tancré Doppelkugel

Literatur:

R. Emmerich, Münchn. med. Wochenschr. 1901 S. 1050, vergl. S. 12.
H. Schultz u. A. Evers, Münchn. med. Wochenschr. 1936, S. 431.
W. Heubner u. P. Rona, Biochem. Zeitschr. 93 (1919), S. 187.
W. Heubner, Zeitschr. f. d. ges. exp. Mediz. 10 (1920), S. 269.
H. Schäffer u. K. Friedländer, Zeitschr. f. d. ges. exp. Mediz. 50 (1926), S. 64.

über die Nebeldichte allerdings nur ungefähr zu vergleichen, da sie nach verschiedenen Methoden und unter verschiedenen Voraussetzungen bestimmt wurden. So sind die aus den Angaben von Emmerich gewonnenen Werte zu niedrig, da sie sich gewissermaßen auf die Nebeldichte in den „Lungen", also nach Abzug des Verlustes in den oberen Luftwegen, beziehen. Andererseits erscheinen die aus zerstäubter Flüssigkeit und verbrauchter Preßluft berechneten Werte höher, da noch erhebliche Verluste auf dem Weg vom Inhalationsapparat zum Mund des Patienten auftreten können. Schäffer und Friedländer geben diese Verluste in Schlauch und Mundstück zu 30% an.

Immerhin ist leicht festzustellen, daß keiner der genannten Apparate die von Heubner angegebenen optimalen Leistungen erreicht. Bei den meisten liegt die Nebeldichte ganz erheblich unter dem Wert von 50 cmm/Liter, bei anderen mit höherer Nebeldichte ist die Nebelmenge unzureichend, was praktisch auf das gleiche herauskommt. Interessant ist, daß der von Schultz und Evers für die Rauminhalation angegebene Wert der Nebeldichte über dem der meisten Einzelinhalationsapparate liegt. Diese zunächst erstaunlich scheinende Tatsache ist vielleicht leichter zu verstehen, wenn man bedenkt, daß bei den Einzelinhalationsapparaten dauernd eine große Luftmenge neu mit Nebel erfüllt werden muß, während bei der Rauminhalation doch die Flüssigkeit grossenteils in schon mit Nebel erfüllte Luft zerstäubt wird, sodaß eine dauernde Anreicherung der Nebeldichte unter geringer Zufuhr von Frischluft erfolgt. Auch mag die Verschiedenheit der Konzentration der angewandten Zerstäuberlösungen sowie die verschiedene Berechnung eine Rolle spielen.

Aus den vorstehenden Daten läßt sich leicht die größte in der Tief-Einzel- und Rauminhalation applizierbare Dosis errechnen.[57]) Legt man eine Nebeldichte von 50 cmm/Liter zugrunde und nimmt die Menge der in $^1/_2$ Stunde — der üblichen Inhalationsdauer — eingeatmeten Luft zu 180—200 Ltr. an (12 Atemzüge in der Minute zu je 500 ccm), so ergibt sich unter Berücksichtigung einer Zurückhaltung von 40% (Schäffer und Friedländer) die zurückgehaltene Flüssigkeitsmenge zu 4 ccm. Dies dürfte das Maximum sein, das auf dem Inhalationswege einem Patienten mit den heute üblichen Apparaten appliziert werden kann. In praxi liegt der Wert — wie obige Zusammenstellung zeigt — meist erheblich tiefer ($^1/_2$—$^1/_5$).

Eine Bestätigung dieser Überlegungen geben die Untersuchungen von Emmerich und von Schultz und Evers, die experimentell die zurückgehaltene Menge bei der Rauminhalation zu bestimmen suchten.

[57]) Vergl. W. Heubner, Zeitschr. f. d. ges. Med. 10 (1920), S. 292.

Emmerich (vergl. S. 12) fand in seinem Modell nach 5 Minuten dauernder Inhalation von 3%iger Salzlösung bis 7 mg Kochsalz, was in der durchschnittlich üblichen Inhalationszeit von $^1/_2$ Stunde 42 mg NaCl entspricht. Rechnet man den durch Wiederausatmen entstehenden Verlust ab, so würden in einer Sitzung 16,8 mg NaCl resorbiert, gleich ungefähr 0,56 ccm Flüssigkeit.

Die neueren Untersuchungen von Schultz und Evers[58]) kommen entsprechend der verbesserten Technik zu etwas höheren Werten, wenn man die Konzentration der Ausgangslösung berücksichtigt. Sie bestimmen die in einer $^1/_2$stündigen Sitzung auf den Schleimhäuten des Patienten zum Niederschlag kommende Menge zu 15 mg NaCl (ungefähr gleich 2,4 ccm) bei Zerstäubung einer 0,5%igen Salzlösung. Sie schreiben hiezu: „Die tatsächlichen Mengen, die überhaupt nur zur Wirkung gelangen können, sind (bei der Salzinhalation) so gering, daß man von homöopathischer Dosierung nicht weit entfernt ist".

Die erwähnten Untersuchungen sind bei Rauminhalation durchgeführt worden, lassen sich aber ohne weiteres auf die Tief-Einzelinhalation übertragen, sofern die für die Dosis verantwortlichen Faktoren, wie Nebeldichte, Nebelmenge und Zerstäubungsgrad in der gleichen Größenordnung liegen. Dies scheint nach den vorliegenden Angaben der Fall zu sein.

Lediglich durch Steigerung der Konzentration der Zerstäuberlösung läßt sich die applizierbare Dosis erhöhen — natürlich nur in sehr engen Grenzen, da die gesamte zu applizierende Substanzmenge in den erwähnten 4 ccm Flüsigkeit untergebracht werden muß. Nach genauen Messungen von Schäffer und Friedländer[59]) verbleiben nach Einzelinhalation einer konzentrierten (ca. 80%igen) Kalziumchloridlösung in den Atemwegen der Versuchspersonen: 0,134 g $CaCl_2$ (ungefähr 0,3 ccm Flüssigkeit) bei 20 Min. Inhalation mit dem Einzelvernebler nach Spieß-Dräger, bis 1,18 g $CaCl_2$ (ungefähr 2,4 ccm Lösung) bei 35 Minuten dauernder Inhalation mit dem Doppelvernebler. Diese Werte genügten, um ein Ansteigen des Blutkalkspiegels hervorzurufen (Riesenfeld)[60]).

Es sei hier auch noch jener praktisch häufigen Fälle gedacht, in denen ohne eigentliche Inhalationsapparate Dämpfe von leicht flüchtigen Stoffen eingeatmet werden, so Terpentinöl und andere ätherische Oele, verdampft durch Aufgießen auf Tücher, Lignosulfitinhalationen mit Hilfe gradierwerkartiger Einrichtungen, Säuredämpfe usw. In diesen Fällen ist es

[58]) H. Schultz u. A. Evers, Münchn. med. Wochenschr. 1936, S. 431.
[59]) H. Schäffer u. K. Friedländer, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 50 (1926), S. 64.
[60]) W. Riesenfeld, Inaug.-Diss. Breslau 1925.

unmöglich, quantitative Angaben über die aufgenommenen Arzneimittelmengen zu machen; jedenfalls bewegen sich diese Mengen in Größenordnungen, die eine direkte pharmakologische Beeinflussung der Schleimhäute nicht wahrscheinlich erscheinen lassen. Die bei vielen dieser Mittel doch unzweifelhaft vorhandenen Wirkungen dürften vielleicht teilweise über sensorische Einflüsse auf Geruchs- und Geschmacksnerven zu erklären sein.

Bei den sogenannten Sprayapparaten, bei denen auf einen höheren Zerstäubungsgrad, also auf das Erreichen tieferer Luftwege verzichtet wird, ist die in der Zeiteinheit zerstäubte Flüssigkeitsmenge erheblich größer, ein durch Wiederausatmen des Nebels entstehender Verlust fällt praktisch weg, so daß die applizierte Flüssigkeits- bezw. Arzneimittelmenge ungleich größer sein kann als bei den Tief-Einzelinhalationsapparaten.

2. Dosierung für resorptive Anwendungen.

Nach Feststellung der Grenzen, die der Dosierung in der Inhalationstherapie durch technische Bedingtheiten der zur Verfügung stehenden Apparate gezogen sind, erhebt sich die Frage: Ist es innerhalb dieser Grenzen möglich, eine praktisch genügend genaue Dosierung durchzuführen? Die Kenntnis der zur Einwirkung gelangenden Dosis ist dann dringend erforderlich, wenn resorptiv wirksame Agentien inhaliert werden sollen. So haben erst die Bestrebungen, außer den lokalen auch die resorptiven Wirkungsmöglichkeiten der Inhalationstherapie auszunutzen, eingehendere Untersuchungen dieser Dosenfrage gebracht. In dieser Absicht suchten Heubner und Rona[61]) wohl als Erste zahlenmäßige Unterlagen über die applizierte Dosis zu bekommen. Ihre Bestimmungen konnten jedoch nur einen ungefähren Anhalt geben, da die ausgeatmete Nebelmenge unberücksichtigt blieb. Durch Erfassen dieser kamen in der Folgezeit Hückel und Kipper[62]) und Schäffer und Friedländer[63]) zu genauen Werten der Niederschlagsgröße in den Atemwegen, die man bei der hohen Resorptionsfähigkeit fast aller Teile der Luftwege als — wenigstens für gut resorbierbare Mittel — praktisch gleich der resorbierten Dosis ansehen kann. An sich erscheinen die Ergebnisse obiger Autoren vielversprechend und es mag prinzipiell möglich sein, mit gut

[61]) Vergl. S. 21.

[62]) Hückel u. Kipper, Zeitschr. f. d. ges. physikal. Therap. 30 (1925), S. 190.

[63]) Vergl. S. 14.

durchkonstruierten und geeichten Apparaten unter sorgfältiger Ausschaltung aller Störfaktoren eine genügend genaue Dosierung der Inhalation zu erzielen.

Jedenfalls muß man aber heute noch, bis entsprechende Apparate vorliegen, mit einem erheblichen Unsicherheitsfaktor in der Dosierung rechnen. Diese Feststellung ist besonders wichtig im Hinblick auf die bisweilen empfohlene Inhalation stark wirksamer Agentien wie Opiumalkaloide, Cocain, Atropin u. a., deren Verwendung auf solche beschränkt werden muß, bei denen die Gefahr einer resorptiven Vergiftung erfahrungsgemäß nicht gegeben ist (z. B. Adrenalin).

Ferner ist — worauf besonders Heubner hinwies — immer auf eine eventuelle lokale Schädigung bei der Inhalation innerlich wirkender Mittel zu achten, zumal gerade für lokal stark differente Mittel die Inhalation erwünscht sein kann. Heubner hält die Gefahr für nicht sehr groß: „Die Inhalation bietet für die Erfüllung dieser Forderung einen Vorteil gegenüber den übrigen Anwendungsformen, weil wegen der längeren Dauer der Applikation in der Zeiteinheit nur sehr wenig Substanz auf eine sofort resorbierende Fläche gelangt und sich überdies infolge der Struktur dieser Fläche von selbst sehr gleichmäßig über sie verteilt. Es können also niemals an einem Punkte besonders hohe Konzentrationen auftreten . . . . Die Konzentration der Inhalationsflüssigkeit selbst entspricht nicht im geringsten der auf der Schleimhaut wirkenden Konzentration".

3. Dosierung für lokale Anwendungen.

So erfreulich diese Feststellung Heubner's für die Belange der Inhalationstherapie ist, so sehr ist sie geeignet, die lokale Wirksamkeit vieler inhalierter Arzneimittel in Frage zu stellen. Diese ist — wie alle pharmakologischen Wirkungen — abhängig von der Konzentration des Arzneimittels an der Einwirkungsstelle oder in unmittelbarer Nähe derselben, maßgebend ist also der nicht resorbierte Anteil des Arzneimittelniederschlags. Die starke Resorptionskraft der Schleimhäute der Luftwege — wenigstens in gesundem Zustand- stellt also eine erhebliche Behinderung einer erfolgreichen lokalen Inhalationstherapie dar. In Erkenntnis dieser Tatsache wurde verschiedentlich [64]) empfohlen, den Inhalationsmitteln resorptionsverzögernde Stoffe beizufügen (wie Mucilaginosa, Adstringentien, anämisierende Mittel) oder anstatt wässrigen ölige Lösungen zu bevorzugen oder schwerlösliche Mittel zu verwenden.

[64]) s. Heubner, S. 297.

Es ist auch darauf hinzuweisen, daß an pathologisch veränderten Schleimhautgebieten sicher ganz andere, wahrscheinlich für die Lokaltherapie günstigere Resorptionsverhältnisse herrschen; wie sich allerdings der zweite Hauptfaktor, die Niederschlagsgröße, an diesen Partien verhält, ist kaum bekannt. Es ist denkbar, daß in einem Teil der Fälle analog den Versuchen Heubner's günstige Niederschlagsbedingungen vorliegen (Rauhigkeit der Wand, Einengung oder Erweiterung des Lumens), sicher ist es aber oft dem Inhalationsnebel infolge Verschlußes der zuführenden Luftwege durch Schleim, Exsudat usw. gar nicht möglich, an den Krankheitsherd zu gelangen; die arzneiliche Beeinflußung solcher Herde ist dann nur vom Blut- oder Lymphstrom aus möglich, fällt also eigentlich in das Gebiet der resorptiven Inhalationsbehandlung.

Heubner unternahm den Versuch, die für die lokale Therapie so wichtige Konzentration der inhalierten Agentien am Angriffspunkt, d. h. also auf und in der Schleimhaut wie auch in den Lymphspalten des interstitiellen Gewebes zu bestimmen. Zur groben Orientierung, ob die in den heute verwendeten Inhalationsnebeln enthaltene Menge wirksamer Substanz an sich ausreicht, um lokale Wirkungen hervorzurufen, leitete Heubner den Nebelstrom aus einem mit Novokain(50%)-Adrenalin(0,75%)-Lösung beschickten Vernebler auf die Cornea einer Katze bzw. auf die Unterlippe und die Zunge von Versuchspersonen. Im erstern Fall trat Reflexlosigkeit ein, im letzteren einmal Anästhesie, ein andermal geringe Hypästhesie. Wenn auch die Versuche den wirklichen Bedingungen der Inhalation nicht entfernt gerecht werden, so kann man nicht abstreiten, daß unter diesen besonders günstigen Verhältnissen (hohe Konzentration der Ausgangslösung, geringer Nebelverlust, geringe Resorption) eine lokale Wirkung des vernebelten Anästheticums zu erzielen ist.

Weiter versucht Heubner die Farbstoffkonzentration in den kleinen Bronchen und Alveolen nach Inhalationen von Farblösungen zu schätzen und kommt zu 1/5 000—1/10 000 der Konzentration der Ausgangslösung. In wieweit diese Werte auch nur die Größenordnung richtig treffen, läßt sich kaum beurteilen, jedenfalls gelten sie nur für die betreffende ziemlich schwer resorbierbare Substanz.

Zusammenfassend ist zu sagen, daß man auf dem Gebiet der Inhalation in der sonst für so wichtig gehaltenen Dosierungsfrage über einige — wohl wertvolle — Ansätze nicht hinausgekommen ist. Diese Tatsache trägt wesentlich bei zu der an vielen Stellen der Inhalationstherapie herrschenden Unsicherheit in der Beurteilung der pharmakologischen Wirkungsweise der Inhalationsmittel.

IV. Spezielle Pharmakologie der Inhalationsmittel.

Nachdem im Vorherigen die verschiedenen Bedingungen einer rationellen Inhalationstherapie festgestellt wurden, sei zu der Besprechung der Wirkungsweise der einzelnen Substanzen und Substanzgruppen übergegangen.

Es ist Absicht dieser Arbeit, zu der Beurteilung der Wirkungsweise sich an Tatsachen zu halten, die als experimentell gesichert gelten können. In vielen Fällen, in denen Untersuchungen über das Gebiet der Inhalationswirkung nicht vorliegen, wird es indessen nötig sein, auf experimentelle und klinische Arbeiten über die Wirkung der Agentien an anderen Organen zurückzugreifen, um daraus einen Anhalt über ihre Wirkungsweise bei der Inhalation zu gewinnen.

1. Indifferente Flüssigkeiten.

In der Inhalationstherapie wird das Wasser, beziehungsweise der Wassernebel einmal als Träger für Wirkstoffe verschiedenster Art verwendet. Außerdem kommt dem Wasser auch eine eigene wichtige therapeutische Wirkung zu bei den zahlreichen Fällen meistens atrophischer Schleimhauterkrankungen, die unter unangenehmen Trockenheitsempfindungen leiden und von denen die Feuchtung als solche schon außerordentlich angenehm empfunden wird. Auch als Träger der Wärme wird Wasserdampf häufiger benutzt mit dem Ziel einer aktiven Hyperämisierung mit allen ihren Wirkungen auf die gesamten vitalen Funktionen der Schleimhaut (Sekretion, Stoffwechsel, Abwehrbereitschaft usw.). Endlich soll es möglich sein, durch Zerstäubung in geeigneten Sprayapparaten mit hoher Eigengeschwindigkeit des Nebels das Sekret der Schleimhaut mechanisch fortzuspülen.

Reines Wasser wirkt auf die Gewebe im Sinne einer Störung des osmotischen Gleichgewichts. Zellen und Nerven büßen ihre Erregbarkeit ein[65]); Evers[66]) beobachtet am Flimmerepithel des Froschrachens nach Eintauchen in Leitungswasser oder destilliertes Wasser Hemmung der Flimmertätigkeit, die bald irreversibel wird. Dasselbe erfolgt auch nach Besprayung des Präparates mit einem Wassernebel.

Die Epithelien der Schleimhaut verquellen unter reinem Wasser und werden zu vermehrter Abstoßung und Regeneration gebracht, ein

[65]) vergl. G. Hecht, im Handb. d. exp. Pharmakol. v. A. Heffter Bd. III, 1, S. 8 ff.

[66]) A. Evers, Zeitschr. f. d. ges. phys. Ther. Bd. 42 (1932), S. 194.

Vorgang, von dem man sich günstigen Einfluß bei trockenen Katarrhen verspricht. Voraussetzung ist allerdings die Anwendung einer genügend großen oder dauernd erneuerten Wassermenge, da verhältnismäßig rasch ein Ausgleich der osmotischen Differenz erfolgt.

Auf den isolierten Rinderbronchialmuskel wirkt dest. Wasser einen Augenblick lang stark kontrahierend, dann geht der Muskel in sehr starke Dehnung über (Trendelenburg)[67]. Diese Wirkung ist nach inhalatorischer Applikation nicht zu erwarten.

Die schleimigen Mittel (Mucilaginosa) sind hochmolekulare Stoffe meist pflanzlichen Ursprungs, die in Wasser zu mehr oder weniger zähen kolloiden Lösungen quellen. Auf der Schleimhaut stellen sie in Nachahmung des natürlichen Schleims einen mechanischen Schutzüberzug dar, der gleichzeitig das notwendige Schmiermittel für einen Transport über die Schleimhaut, z. B. beim Schluckakt, abgibt.

Die Mucilaginosa werden nicht oder nur sehr langsam resorbiert und verhindern die Resorption aufgebrachter Substanzen. Ihre Wirkung ist deshalb ein Schutz der Schleimhaut gegen mechanische, thermische und chemische Reize (entzündungserregende Reize der Bakterientoxine, Milderung und Verlängerung der Wirkung gleichzeitig aufgebrachter stark differenter Arzneimittel), wie auch gegen Austrocknung.

Oelemulsionen und Oele besitzen auf der Schleimhaut eine ähnliche Schutzwirkung. Sie werden wie die Mucilaginosa gebraucht.

2. Salze.

Bei der Wirkung der Salze auf Zellen werden 2 Komponenten unterschieden, nämlich:

1. die osmotische Wirkung, die ausschließlich abhängig ist von der Zahl der Teilchen (Moleküle und Jonen) in einem bestimmten Flüssigkeitsvolumen und

2. die chemische bezw. kolloidchemische Jonenwirkung, die spezifisch für die einzelnen Jonen ist.

Die Wirkung hypotonischer Lösungen deckt sich im Prinzip mit der reinen Wassers (vergl. S. 35), sie setzen die Erregbarkeit der Zellen herab, bringen sie zum Quellen und zur Abstoßung.

Hypertonische Lösungen entziehen dem Gewebe Wasser, fördern die Flüssigkeitsausscheidung durch Gewebsspalten und Drüsen und wirken als Schleimhautreiz. Seichter[68]) beobachtete nach Inhalationen mit

[67]) P. Trendelenburg, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 69 (1912), S. 92.
[68] Josepha Seichter, s. S. 26.

stark hypertonischer (5% NaCl) Quelle ein Akutwerden chronisch-entzündlicher Prozesse. Eine besonders energische osmotische Wirkung besitzen trockene Salznebel, deren kleine Salzkristalle auf der Schleimhaut an umschriebener Stelle eine starke Salzkonzentration erzeugen. Stark hypertonische Lösungen besitzen an sich auch eine bakterizide Kraft (z. B. Einpöckeln) (vergl. G. Hecht)[69]), die jedoch auf der Schleimhaut nicht zur Geltung kommen kann.

Auf das Flimmerepithel wirken stark hypo- und hypertonische Lösungen im Tauchversuch wie bei der Zerstäubung hemmend. (Evers)[70]). Der isolierte Bronchialmuskel reagiert nach Trendelenburgs[71]) Versuchen schon auf sehr wenig hypotonische Lösungen mit starker Tonuszunahme, auf hypertonische Lösungen mit geringer Tonusabnahme. Versuche von Baehr und Pick[72]) an der isolierten Meerschweinchenlunge ergaben bei Durchspülung des Präparates mit hypotonischen Lösungen (0,7% NaCl) eine mächtige Krampfwirkung, die auch durch hohe Adrenalindosen nicht zu beheben war. Hypertonische Lösungen erzeugten andererseits eine ungemein kräftige Dehnung des kontrahierten Muskels. (Eine ähnliche Wirkung hypo- und hypertonischer Lösungen wurde von Dale[73]) am Uterus festgestellt). Diese Wirkung anisotonischer Lösungen auf die Bronchialmuskulatur dürfte bei inhalatorischer Zufuhr am Patienten keine Rolle spielen.

Über die Jonenwirkung der Salze ist folgendes von Interesse (ausführliche Zusammenstellung b. R. Höber)[74]): Höber[75]) beobachtete an der Schleimhaut des Froschrachens Lähmung des Flimmerschlages durch Alkalisalze in folgender Reihenfolge: Li > Ca > Na > Rb > K. Entsprechendes fand Lillie[76]) am Flimmerepithel der Miesmuschel. Kochmann[77]) stellte im Tauchversuch eine Beschleunigung des Flimmerschlages fest mit

---

[69]) G. Hecht, im Handb. d. exp. Pharmakol. v. Heffter, Bd. III, 1, S. 18.

[70]) A. Evers, S. 194, vergl. S. 35, 66.

[71]) P. Trendelenburg, vergl. S. 36, 67.

[72]) G. Baehr u. E. P. Pick, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 74 (1913) S. 59.

[73]) Dale, cit. n. G. Hecht, S. 24, vergl. S. 37, 69.

[74]) R. Höber, Biochem. Zeitschr. 17 (1909), S. 518.

[75]) R. Höber, i. Handb. d. exp. Pharmakol. v. Heffter, Bd. III, 1, S. 225.

[76]) R. S. Lillie, Amer. journ. of physiol. 18 (1906) S. 89 und 24 (1909), S. 459; cit. nach R. Höber, S. 225 vergl. S. 37, 75.

[77]) M. Kochmann, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 150 (1930), S. 25 ff.

KCl in isotonischer Lösung um 159%
KCl in $^1/_2$-isotonischer Lösung um 25%
$CaCl_2$ in isotonischer Lösung um 41%
$CaCl_2$ in $^1/_{10}$-isotonischer Lösung um 0%
$MgCl_2$ in isotonischer Lösung Verlangsamung, in geringerer Konzentration Beschleunigung, deren Maximum bei 0,002%iger Lösung lag
$NaSO_4$ in isotonischer Lösung geringe Verlangsamung, in stärkerer Verdünnung keine Veränderung, dann Beschleunigung (Maximum bei 1/500 der isotonischen Lösung), bei 1/2000 der isotonischen Lösung kein Einfluß.
Na-phosphat wirkte ähnlich wie $NaSO_4$.

Am gleichen Objekt ergaben Versuche von Evers[78]) im Gegensatz zu den Befunden Kochmanns im Tauchversuch und bei der Zerstäubung von KCl, $AgNO_3$ u. a. lediglich kurzdauernde Beschleunigung, der Hemmung und schließlich Stillstand folgte.

Die Wirkung der Salze auf den isolierten Rinderbronchialmuskel verhält sich nach Trendelenburg[79]) folgendermaßen: Die Kationen Li und Na sind wirkungslos, K, Ca und Ba steigern den Tonus, Mg und NH_4 senken ihn. Die Anionen Cl, Br und NO_3 sind ohne Einfluß, NO_2, J und insbesondere SCN bewirken Tonussteigerung.

Zu diesen experimentellen Feststellungen am isolierten Bronchialmuskel ist dasselbe zu sagen, was bei den osmotischen Einwirkungen bemerkt wurde.

Die alkalischen Salze haben von jeher in der Inhalationstherapie eine besondere Stellung eingenommen. Sie wirken durch ihre OH-Jonen insbesondere schleimverflüssigend, da die Zähigkeit des Muzins mit steigender Alkaleszenz abnimmt. Alkalien bilden mit Eiweißkörpern lösliche gallertartige Albuminate, die Schleimhäute quellen in stärkerer Konzentration und werden durchscheinend bis zur Verwandlung des Gewebes in eine breiige Masse.

Auf das Flimmerepithel der Kaltblütler wirkt die alkalische Reaktion vorübergehend beschleunigend (Virchow, Kolliker, Engelmann)[80]). Kochmann[81]) bezieht die bei höheren Konzentrationen von Ammoniumhydroxyd beobachtete Verlangsamung auf die Alkaliwirkung,

[78]) A. Evers, vergl. S. 35, 66.
[79]) P. Trendelenburg, S. 93, vergl. S. 36, 67.
[80]) cit. nach F. Haffner i. Handb. d. exp. Pharm. v. A. Heffter, Bd. III, 1, S. 160.
[81]) M. Kochmann, S. 31, vergl. S. 37, 77.

die bei niederen Konzentrationen auftretende Beschleunigung auf eine spezifische NH_3-Wirkung.

Der isolierte Bronchialmuskel wird nach Trendelenburg[82]) durch Zunahme der Alkaleszenz verkürzt.

Roßbach[83]) fand, daß Vermehrung der Alkaleszenz des Blutes durch Injektion von Natr. carbonic. die Schleimabsonderung der Trachea vermindert oder völlig aufhebt (an der Katze). Oertliches Aufbringen von 1—2%iger $NaCO_3$-Lösung auf die Trachealschleimhaut hatte keine Wirkung.

Werden größere Mengen alkalischer Salze resorbiert, so erfolgt eine Verschiebung des normalen Säure-Basengleichgewichts, die ihrerseits wieder verschiedene Rückwirkungen auf Gewebe, Kreislauf und Ausscheidung hat (vergl. F. Haffner)[84]). Die in der Inhalationstherapie in Frage kommenden Mengen erreichen jedoch wohl nie die erforderliche Größenordnung.

Auch den Ammoniumsalzen wird eine besondere sekretverflüssigende und sekretionsanregende Wirkung zugeschrieben. Roßbach[85]) konnte eine solche an der Trachealschleimhaut der Katze nicht feststellen. Er beobachtete nach Injektion von Ammoniumchlorid Sekretionshemmung. Dagegen gibt Henderson[86]) sekretionsfördernde Wirkung von Ammoniak und Ammoniumsalzen auf die Speicheldrüsen der Katze an. Henderson verlegte den Angriffspunkt der Ammoniumsalze in das Chordazentrum (Resorptive Wirkung). Sekretionsförderung der Bronchialdrüsen scheint aus Versuchen von Henderson und Taylor[87]) hervorzugehen: Injektion von kleinen Ammoniakmengen bewirkte bei der Katze Zunahme der Feuchtigkeit der ausgeatmeten Luft.

Höber[88]) und Lillie[89]) beobachteten an Kaltblütlern vorübergehende Förderung des Flimmerschlages durch Ammoniumsalze, ebenso

---

[82]) P. Trendelenburg, vergl. S. 36, 67.

[83]) M. E. Roßbach, Berlin. klin. Wochenschr. 9 (1882), S. 281.

[84]) F. Haffner, i. Handb. d. exp. Pharm. v. A. Heffter. Bd. III, 1, S. 188.

[85]) M. E. Roßbach, vergl. S. 39, 83.

[86]) V. E. Henderson, Journ. of Pharmacol. and exper. Therap. 2, 1 (1910/11).

[87]) V. E. Henderson u. A. H. Taylor, ebenda, 2, 153 (1910/11), cit. nach P. Trendelenburg, i. Handb. d. exp. Pharm. v. Heffter. Bd. I, S. 494.

[88]) R. Höber, vergl. S. 37, 74.

[89]) R. S. Lillie, vergl. S. 37, 76.

Maxwell und Seltsam[90]). Kochmann[91]) gibt nach Einwirkung von Ammoniumsalzen geringe Beschleunigung des Froschflimmerepithels an. Die maximale Wirkung lag bei einer Konzentration von $^1/_{30}$ der isotonischen NH_4Cl-Lösung.

Auf die glatte Muskulatur der Bronchen wirken Ammoniumsalze erschlaffend ohne anfängliche Verkürzung (Trendelenburg[92]).

Gordonoff und Merz[93]) sahen in ihren Röntgenuntersuchungen nach Ammoniumchlorid ein ausgesprochenes Hochwandern des Kontrastölschattens. Gordonoff[94]) erklärt diese Erscheinung durch Steigerung des Atemvolumens und der Atemfrequenz nach i. v. und peroraler Gabe von Ammoniumchlorid.

Die azidotische Wirkung des Ammoniumchlorid, kenntlich an der im Harn, im Blut und an der Beschleunigung der Atmung feststellbaren Verschiebung der Reaktion nach der sauren Seite, tritt wohl erst auf nach Gaben von mehreren Gramm, wie sie in der Inhalationstherapie nicht vorkommen.

3. Schwefelverbindungen, Säuren.

Schwefelwasserstoff- und schwefelalkalihaltige Wasser gelten als gute Expektorantien und sekretionsanregende Mittel.

Lehmann, Greulich und Kwiletzki[95]) beobachteten beim Aufenthalt in einer noch eben erträglichen Schwefelwasserstoffatmosphäre (0,13 mg/Liter) starke Sekretion aller Schleimhäute.

Schwefelwasserstoff wird leicht resorbiert und wirkt dann in geeigneter Konzentration anregend auf das Atemzentrum. Seine Ausscheidung geschieht hauptsächlich durch die Lunge.

Die schweflige Säure wirkt auf der Schleimhaut stark reizend in höheren Konzentrationen kommt es zum Glottiskrampf. Bakterien und andere niedere Lebewesen werden in der Entwicklung gehemmt oder abgetötet. Die antiseptische Wirkung der schwefligen Säure ist stärker als die des Phenols (1/520 mol. Lösung gegen 1/55 mol. Lösung)[96]),

[90]) cit. nach P. Trendelenburg, vergl. S. 39, 87.
[91]) M. Kochmann, S. 28, vergl. S. 37, 77.
[92]) P. Trendelenburg, S. 93, vergl. S. 36, 67.
[93]) T. Gordonoff und H. Merz, Klin. Wochenschr. 1931, S. 928. s. S. 20.
[94]) T. Gordonoff, Zeitschr. f. d. ges. exper. Med. 97 (1935) S. 1.
[95]) cit. n. I. Pohl, i. Handb. d. exp. Pharm. v. Heffter. Bd. III, 1, S. 433.
[96]) vergl. E. Rost i. Handb. d. exp. Pharmak. v. A. Heffter. Bd. III, 1. (1927), S. 396.

wobei allerdings zu berücksichtigen ist, daß Phenol in höherer Konzentration angewandt werden kann.

Nach Walbaum's[97]) Versuchen stellt das Flimmerepithel die Bewegung ein bei Einwirkung von

0,065%	schwefliger	Säure	sofort
0,036%	„	„	nach 1 min.
0,012%	„	„	nach 20 min.
0,006%	„	„	nach 48 min.

Zum Vergleich sei angegeben, daß ein SO_2-Gehalt der Luft von 0,01-0,02‰ die Grenze des Erträglichen für Ungewohnte ist.

Ausgehend von der Beobachtung, daß bei Arbeitern, die gezwungen sind, sich in säuredampfhaltiger Luft dauernd aufzuhalten (z. B. Salzsäuredämpfe bei der Karbonisation von Lumpen, Flussäuredämpfe in Glasätzereien, schweflige Säure in Zellulosefabriken, Schwefelsäuretröpfchen in Akkumulatorenstationen, Essigsäuredämpfe in Gäressigfabriken, Ameisensäure in Linoleumfabriken) Erkrankungen der Luftwege (Katarrhe, Tuberkulose usw.) abheilen oder weniger leicht auftreten, wurde die Säureinhalation von v. Kapff[98]) u. a.[99]) zur Prophylaxe und Therapie der verschiedensten Krankheiten empfohlen. Säuredämpfe wirken — wie bakteriologische Untersuchungen[100]) ergaben — hemmend und abtötend auf die in der Luft schwebenden Keime, lokal soll ihnen ebenfalls eine antiseptische, eine sekretionsanregende und hyperämisierende Wirkung zukommen, es soll eine Alkalisierung des Blutes eintreten — teils durch Überkompensation der Säuerung, teils durch Verbrennung organischer Säuren zu CO_2 bezw. zu Karbonaten. Ferner sollen gewisse Säuren (z. B. die Ameisensäure) als unspezifischer Reiz („Inhalationsreiztherapie") wirksam werden.

Die Säureinhalationen nach v. Kapff, von ihm auch Trockengasinhalationen genannt, werden meist mit hochkonzentrierten Gemischen organischer Säuren durchgeführt,. nähere Angaben sind in der vorliegenden Arbeit von v. Kapf nicht enthalten; für bestimmte Krankheiten sollen sich anorganische Säuren (Salzsäure, Flussäure u. a.) als vorteilhafter erwiesen haben. Diese Säuregemische läßt man in flachen Schalen freiwillig

---

[97]) H. Walbaum, Arch. f. Hygien. 57 (1906), S. 121. cit. n. E. Rost.

[98]) S. v. Kapff, die Säuretherapie. München 1926, 2. Aufl.

[99]) Dewar, Medical Times 1867, I, S. 492, cit. n. E. Rost.
A. Langaard, Therap. Monatshefte, 1888, cit. n. v. Kapff.
Fr. Schmidt, Inaug.-Diss. Hannover, cit. n. v. Kapff.
H. Hartmann, Deutsch. med. Wochenschr. 1925.

[100]) s. v. Kapff., S. 101.

verdampfen oder benutzt besondere Apparate, die auch Einzelinhalationen ermöglichen. Die titrimetrisch gemessene Säuremenge in der Einatmungsluft soll 0,1—0,2 g reine Säure in 1 cbm Luft betragen, welche Konzentration daran erkenntlich ist, daß für kurze Zeit leichte Reizerscheinungen an Augen, Nase usw. sich bemerkbar machen.

Bezüglich weiterer Einzelheiten über die Säureinhalation wie über die orale und parenterale Säuretherapie sei auf die Schrift v. Kapf's verwiesen.

4. Adstringentien.

In einem gewissen Gegensatz zu den besprochenen „lösenden" Mitteln stehen Adstringentien. Es sind dies Stoffe, die in niederen Konzentrationen mit Eiweißkörpern oder auch nur mit den Globulinen der Zellen und Zellsekrete in neutralen oder schwach sauren Medien unlösliche Verbindungen eingehen. Ihre Wirkung bleibt immer auf die Oberfläche beschränkt, da die entstehenden Kolloidverbindungen (näheres s. E. Rost[101]) ein weiteres Eindringen in die Tiefe verhindern. Eine resorptive Wirkung ist aus dem gleichen Grunde ausgeschlossen. Die koagulierte oberste Sekret- und Zellschicht bildet eine Schutzdecke gegen mechanische, chemische und bakterielle Einflüsse, wie gegen sensible und entzündungserregende Einwirkungen. Die Sekretion der oberflächlichen Drüsen wird herabgesetzt, die Drüsenlumina verengert, Gewebsspalten und Kapillaren werden abgedichtet, der Durchtritt von seröser Flüssigkeit beschränkt. Die Ringmuskulatur der Kapillaren soll sich kontrahieren, Bakterien sollen im Wachstum gehemmt oder abgetötet werden.

Bakterizide Wirkung von Adstringentien stellten Heinz[102]) und Walliczek[103]) fest. Die wirksamen Konzentrationen betrugen 1—5%.

Es liegen auch Beobachtungen vor, die für eine echte physiologische Wirkung der Adstringentien zu sprechen scheinen. So wird eine Herabsetzung der Empfindlichkeit von Zellen gegen Gifte aus Versuchen von Handowsky und Heubner[104]) und von Handowsky und Masaki[105])

---

[101]) E. Rost, i. Handb. d. exp. Pharmak. v. A. Heffter. Bd. II, 2. S. 1525 u. 1529.

[102]) R. Heinz, Berlin. klin. Wochenschr. 1891. S. 744.

[103]) H. Walliczek, Zentralbl. f. Bakteriol. 15 (1894), S. 891.

[104]) H. Handowsky u. W. Heubner, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 99 (1923),S. 123.

[105]) H. Handowsky u. T. Masaki. Arch f. exp. Path. u. Pharm. 100 (1923), S. 257.

und Anderen[106]) geschlossen. Danach hemmen Tanninlösungen die Methämoglobinbildung durch Nitrite, schwächen die Hämolyse durch Saponine und setzen den O_2-Verbrauch der Erythrozyten herab. Die zur Erreichung dieser Wirkungen nötigen Konzentrationen liegen bei 0,017—0,0025%. Tanninlösung von 1 : 10 000 verhindert die lähmende Wirkung von Kokain auf den Froschischiadikus (Handowsky und Masaki). Auf die Blutgefäße wirken stark verdünnte Lösungen von Tannin verengernd, konzentriertere erweiternd (Heinz[107]). Der Erweiterung geht eine mit steigender Konzentration immer kürzer dauernde Verengerung voraus:

0,01% eben sichtbare Gefäßverengerung

0,05—0,25% deutlich sichtbare Gefäßverengerung

0,5—1,0% nach kurzdauernder Verengerung Erweiterung der Gefäße. Hemmerling[108]) konnte die nach Pinselung der Mundschleimhaut von Kaninchen mit Sapo calinus regelmäßig auftretende Entzündung durch Aufbringen von Adstringentien verhindern. Mehrwöchentliche Anwendung von Tannin-, Aluminiumazetat- und Borsäurelösungen erzeugte Hyperkeratose.

Roßbach[109]) beobachtete an der Trachealschleimhaut der Katze nach örtlicher Einwirkung von Tannin und Alaun Sekretionshemmung. Die Schleimhaut wurde weißlich, trocken und eigentümlich glänzend. Auch Schütz[110]) beschreibt Sekretionshemmung an der Schleimhaut des Frosches. Als niedrigste noch eben wirksame Konzentration gibt er für Tannin 0,05%, für Alaun 0,06% an.

Nach den eingehenden Untersuchungen von W. Schmidt[111]) und seinen Mitarbeitern beruhen diese scheinbar physiologischen Wirkungen der Adstringentien auf Nebenreaktionen; eine echte antiphlogistische Wirkung konnte nicht festgestellt werden, der beobachtete Effekt muß ausschließlich auf die groben, auf der Oberfläche der Schleimhaut sich abspielenden Vorgänge bezogen werden.

Es darf wohl angenommen werden, daß den Adstringentien die beschriebene Wirkungsweise auch bei der Inhalation zukommt, zumal die untere Grenzkonzentration ihrer Wirkung ziemlich tief liegt — etwa bei 0,0025—0,05% für Tannin — und da diese Konzentration wegen der fehlenden Resorption auf der Schleimhaut leichter erreicht werden kann.

106) vergl. E. Rost, S. 1530, vergl. S. 42, 101.

107) R. Heinz, Virchow's Arch. f. path. Anat. 116 (1889), S. 220.

108) G. Hemmerling, Arch. f. exp. Path. und Pharm. 173 (1933), S. 536.

109) J. Roßbach, Berlin. klin. Wochenschr. 1882, S. 303.

110) E. Schütz, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 27 (1890), S. 202.

111) W. Schmidt, Verhandl. d. dtsch. pharmakol. Ges. 1936.

5. Anästhetica.

Im Anschluß an die Behandlung mit Adstringentien, denen ja auch eine gewisse anästhesierende Wirkung zukommt, seien die Anästhetica, die in der Inhalationstherapie Verwendung finden, besprochen.

Die anästhesierenden Substanzen setzen die Erregbarkeit der sensiblen wie der motorischen Nerven herab. Dadurch wirken sie schmerzstillend und mildernd auf Husten- und Nießreiz. Einige von ihnen bewirken auch Gefäßkontraktion, was zur Verlangsamung der Resorption und Verlängerung der Wirkung von Bedeutung ist.

Früher wurden wiederholt Opiumpräparate zur Inhalation empfohlen. Es handelt sich hier um eine rein resorptive Wirkung; bei der Gefährlichkeit dieser Mittel ist deshalb eine inhalatorische Zufuhr wegen zu unsicherer Dosierung abzulehnen. In Betracht kommen dagegen Lokalanästhetica.

Der wirksamste Körper ist ohne Zweifel das Kokain. Seine Anwendung ist aber stark beschränkt durch die Gefahr der resorptiven Vergiftung und der Sucht. Die Anwendung des Kokainsprays in der Rhinologie um die Nasenschleimhaut unempfindlich zu machen und zum Abschwellen zu bringen, ist bekannt. Das Kokain besitzt in ausgesprochener Weise neben seiner anästhesierenden Wirkung eine gefäßverengernde [112]) und sekretionsbeschränkende [113]). Auf das Flimmerepithel des Froschrachens wirkt eine 1 Minute lang dauernde Benetzung mit 0,5%iger Kokainlösung hemmend, während 0,25%ige Lösung die Bewegung fördert (Kochmann [114]). Die übrigen Wirkungen des Kokains sind Seite 56 beschrieben.

Die weniger giftigen Ersatzmittel des Kokains erreichen seine starke Wirkung nicht, ihnen fehlt auch meist die gefäßverengernde Wirkung, es wird deshalb Adrenalinzusatz empfohlen. Ein solcher erhöht auch die lokalanästhetische Kraft des Kokains bedeutend und setzt seine Giftigkeit herab (vergl. E. Poulsson [115]). Heubner [116]) erzielte durch Besprühen der Lippenschleimhaut mit 50%iger (!) Novokainlösung nur geringe Anästhesie. Beim Besprühen der Katzenkornea mit derselben Lösung trat Reflexlosigkeit ein.

---

[112]) vergl. E. Poulson i. Handb. d. Pharm. v. Heffter, Bd. II, 1, S. 120.
[113]) vergl. ebenda S. 140.
[114]) E. Poulsson, S. 126, vergl. S. 44, 112.
[115]) E. Poulsson, S. 126, vergl. S. 44, 112.
[116]) W. Heubner, S. 295, vergl. S. 34.

6. Aromatica.

Eine große Bedeutung in der Inhalationstherapie besitzen Substanzen, die sich als Derivate der aromatischen Kohlenwasserstoffe zusammenfassen lassen. Diese Gruppe umfaßt eine Unzahl von pharmazeutischen Produkten; es ist unmöglich und auch unnötig, auf alle die Mittel einzugehen, die in der Literatur zur Inhalationsbehandlung meistens der Tuberkulose und der chronischen Katarrhe empfohlen wurden, um größtenteils nach kurzem Gebrauch wieder in Vergessenheit zu geraten. Im Folgenden seien darum nur die wichtigsten angeführt.

Im Interesse einer besseren Übersicht sei die Einteilung nach chemischen Gesichtspunkten vorgenommen.

I. Einwertige Phenole
   1. Phenol (Karbolsäure)
   2. Kresole (Methylphenole)
   3. Höhere Homologe des Phenols:
      Thymol (1-Methyl-4-Isopropylphenol)

II. Zweiwertige Phenole
   Resorzin (m-Dioxybenzol)

III. Äther der zweiwertigen Phenole
   Guajakol (Monomethyläther des Brenzkatechins)
   Äthylguajakol

   Guajakol ist der Hauptbestandteil des Kreosots, eines aus Buchenholzteer gewonnenen Destillates. Weiter enthält Kreosot noch Äthylguajakol, Kresole und verschiedene zyklische und aliphatische Verbindungen.
   Vom Guajakol leiten sich eine Reihe von therapeutisch benutzten Substanzen — meist Ester, Äther usw. des Guajakols — ab, deren Besprechung hier zu weit führen würde.

IV. Aromatische Säuren
   Benzoesäure und ihr Natriumsalz
   Salizylsäure

Die hervorragendste Eigenschaft der Phenole ist die Desinfektionskraft. Sie finden Anwendung in der allgemeinen und chirurgischen Desinfektion und so besteht eine große Anzahl Untersuchungen über ihre keimtötende oder keimschädigende Wirkung in vitro. Viel umstrittener sind ihre antiseptischen Eigenschaften im lebenden Körper, und gerade auf dem speziellen Gebiet der Inhalation ist nur wenig über diese Wirkung bekannt.

Das Phenol wird in 1—3%iger Lösung zur Inhalation empfohlen. In der Desinfektionskraft in vitro steht es unter den aromatischen Substanzen in letzter Reihe. Nach Kroner[117]) werden Diphtherie- und Rotzbazillen sowie Streptokokken in mehreren Stunden durch $^1/_2$%ige Phenollösung abgetötet. Für eine Minute dauernde Einwirkung genügen1,5-2%. Nach Cooper[118]) werden in 15 Minuten abgetötet:

Diphtheriebazillen durch 5%ige,

Staphylokokken durch 10%ige Phenollösung.

Daneben bewirkt Phenol besonders in stärkerer Konzentration Gewebsreizung und nach einiger Zeit geringe Anästhesie (vergl. A. Ellinger[119]).

Von den Schleimhäuten wird Phenol leicht resorbiert, so daß resorptive Vergiftungen nach Inhalation beobachtet wurden (Falkson[120]). In größeren Dosen ruft Phenol Vermehrung der Drüsensekretion (Schweiß-Speicheldrüsen) hervor.[121]). Ob dies auch bei normaler Inhalation bei den Bronchialdrüsen der Fall ist, ist nicht bekannt.

Die Kresole sind in ihrem Verhalten dem Phenol ähnlich. Cooper[122]) gibt das Keimtötungsvermögen des m-Kresols als doppelt so stark an wie das des Phenols. Die Giftigkeit scheint gleich der des Phenols zu sein.[123]).

Thymol ist in Wasser wesentlich schwerer löslich, resorptive Vergiftungen sind deshalb weniger leicht möglich. Zur Inhalation wird meist eine 1%ige Lösung in Paraffin. liquid. genommen. Die Desinfektionskraft des Thymols ist größer als die des Phenols (Lit. s. A. Ellinger[124]). Desinfektionswirkung nach Laubenheimer[125]):

Zeit, nach welcher Staphylokokken abgetötet waren	Desinfektionsmittel in 1% Verdünnung	Lösungsmittel
2 min	Thymol	Dioxystearins. Natr.
3 „	„	Rizinolsulfos. „
30 „	(Sublimat)	(Wasser)
90 „	Phenol	Wasser

[117]) Fr. Kroner, Lehrb. d. Desinfektion. Leipzig 1913, S. 186.

[118]) E. A. Cooper, Biochem. Journ. 6, 362 (1912), cit. n. A. Ellinger im Handb. d. exp. Pharm. v. A. Heffter, Bd. I, S. 894.

[119]) A. Ellinger i. Handb. d. exp. Pharmakol. v. A. Heffter, Bd. I, S. 896 u. 909.

[120]) R. Falkson, Arch. f. klin. Chirurg. 26 (1881), S. 204.
L. Lewin, Gifte und Vergiftungen. Berlin 1929. S. 351.

[121]) vergl. A. Ellinger, Handb. d. exp. Pharm. v. A. Heffter, Bd. I, S. 909.

[122]) E. A. Cooper, Biochem. Journ. 7 (1913), S. 175, cit n. A. Ellinger.

[123]) vergl. A. Ellinger i. Handb. d. exp. Pharm. v. A. Heffter, Bd. I S. 916.

[124]) A. Ellinger, ebenda S. 928.

[125]) Laubenheimer, cit. n. A. Ellinger.

Gordonoff und Janett[126]) sprechen dem Thymol wie auch dem Thymuspflanzenextrakt eine starke expektorierende, vorwiegend sekretomotorische (vergl. S. 20) Wirkung zu. Diese Wirkung bezieht Gordonoff[127]) auf die von Grandjeau[128]) am Kaninchen beobachtete Steigerung des Atemvolumens und der Atemfrequenz nach peroraler Gabe von Thymol. Schilf[129]) versuchte durch Bestimmung der Feuchtigkeitsänderung durch die Bronchen geleiteter Luft Änderungen der Bronchialschleimhautsekretion festzustellen. Thymianextrakt parenteral zugeführt erhöhte die Sekretion, Thymol parenteral bewirkte keine Veränderung.

In der Therapie der Tuberkulose spielen schon seit Mitte des letzten Jahrhunderts das Guajakol und Kreosot eine gewisse Rolle. Inhaliert oder peroral genommen bewirken sie nach Ansicht der meisten Autoren Abnahme der Sekretion, Milderung des Hustens und Besserung des Allgemeinbefindens. Eine direkte lokale Wirkung auf den Krankheitsprozeß, wie sie früher vielfach angenommen wurde, wird heute meist abgelehnt, wenn auch manche experimentelle Untersuchungen eine solche möglich erscheinen lassen.

Guajakol besitzt verhältnismäßig stark antiseptische Eigenschaften. Es tötet in 1%iger Lösung Milzbrandbazillen in 30 Minuten, Tuberkelbazillen sollen, nach 1—2 stündigem Verweilen in 1—2%iger Lösung in die vordere Augenkammer oder unter die Haut des Kaninchens gebracht, nur noch lokale Infektion erzeugen (Marfori[130]). Im Blutserum zeigen nach Guttmann[131]) Tuberkelbazillen nach Zusatz von 1/4000 bis 1/16 000 Kreosot sehr geringes Wachstum, bei 1/2 000 Kreosotgehalt findet keine Entwicklung mehr statt. Von 18 Mikroorganismenarten wuchsen 12 nicht mehr bei einem Kreosotgehalt von 1/2 000. Guttmann prüft weiter die Frage, ob die antiseptische Wirkung des Kreosots stark genug sei, um bei innerer Anwendung des Mittels gegen Tuberkulose einen Erfolg erwarten lassen zu können. Zur Beantwortung der Frage legt er die Versuchsergebnisse zugrunde, daß bei 1/4 000 Kreosotgehalt im Blutserum das Wachstum der Tuberkelbazillen ein äußerst geringes war. „Wenn es also eine Möglichkeit gäbe, dem Organismus soviel Kreosot zuzuführen, daß im Blut längere Zeit hindurch 1/4 000 von seiner Menge

126) T. Gordonoff u. Janett, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 79 (1931) S. 496.

127) T. Gordonoff, Zeitschr. f. d. ges. exper. Med. 97 (1935), S. 1.

128) mitgeteilt v. T. Gordonoff, vergl. S. 47, 127.

129) E. Schilf, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 166 (1932), S. 22.

130) Marfori, cit. n. A. Ellinger i. Handb. d. exp. Pharm. v. A. Heffter, Bd. I, S. 959.

131) P. Guttmann, Zeitschr. f. klin. Med. 13 (1888), S. 488.

Kreosot enthalten sein könnte, dann wäre das Aufhören im Wachstum der Tuberkelbazillen denkbar". Dazu müßte mehr als ein Gramm im Blut zirkulieren, wieviel aber in den Magen eingeführt werden müßte, entzieht sich jeder Berechnung. Als höchste Dosis wandte der Verfasser 45—60 mg/die an, was ohne Beschwerden durch Wochen ertragen wurde. Obwohl diese Dosierung nicht an die obengestellten Forderungen heranreicht, glaubt Guttmann annehmen zu dürfen, daß sie auf das Bazillenwachstum einen hemmenden Einfluß ausüben dürfte. In diesem Zusammenhang ist es von Interesse, daß Gordonoff und Janett[132]) beim Kaninchen nach 1,5—2 g Guajakolgabe per os in der Lunge Guajakolkonzentrationen bis 1 : 5 000 nachwiesen.

Seidel[133]) injizierte Kaninchen Tuberkelbazillen in das Kniegelenk. Nach Inhalation von Guajakol konnten Tuberkelbazillen in Lunge, Niere und Leber nicht nachgewiesen werden. Demgegenüber stehen die Feststellungen von Cornet[134]), Sormani und Pellacani[135]) u. a. Cornet sah keinen Einfluß des Kreosots auf die Impftuberkulose des Meerschweinchens. Gordonoff, Zurukzoglu und Rapaport[136]) versuchten die Einwirkung des Guajakols auf die isolierte Lungentuberkulose des Meerschweinchens zu studieren. Die behandelten Tiere wiesen eine etwas längere Lebensdauer auf, die Unterschiede konnten jedoch — wie die Berechnung des mittleren Fehlers ergab — durch Zufall bedingt sein.

Die expektorierende Wirkung des Guajakols wurde von Gordonoff und Janett[137]) mit Hilfe der bereits mehrfach erwähnten Versuchsanordnung (vergl. S. 19) nachgewiesen. Kalium sulfoguajacolicum soll dagegen nach Gordonoff und Wyss[138]) unwirksam sein. Grandjeau[139]) beobachtete beim Kaninchen nach Eingabe von 0,5 g Guajakol/kg Erhöhung des Atemvolumens und der Atemfrequenz.

---

[132]) T. Gordonoff und F. Janett, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 83 (1932), S. 567.

[133]) A. Seidel, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 12 (1880), S. 194.

[134]) G. Cornet, Zeitschr. f. Hygiene 5 (1888), S. 98.

[135]) cit. n. Gordonoff u. Janett, vergl. S. 48, 132.

[136]) T. Gordonoff, St. Zurukzoglu u. G. Rapaport, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 92 (1933), S. 165.

[137]) T. Gordonoff u. F. Janett, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 83 (1932), S. 567.

[138]) T. Gordonoff u. E. J. Wyss, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 92 (1933), S. 169.

[139]) vergl. S. 47, 128.

Nach den vorliegenden Versuchsergebnissen scheint die Annahme berechtigt zu sein, daß es unter günstigen Umständen gelingt, per os eine Guajakolkonzentration im Blut zu erzielen, die in der Nähe der antiseptisch wirksamen liegt. Es bleibt nun die Frage, ob es mit Hilfe der Inhalation möglich ist, dieselben Konzentrationen an dem betreffenden tuberkulösen Herd zu erreichen. Insbesondere sind die Grenzen zu berücksichtigen, die die Inhalation der Dosierung setzt, dadurch, daß es technisch unmöglich ist, beliebige Mengen des wirksamen Stoffes in kurzer Zeit zu applizieren. Diese Tatsache gilt, wie schon erwähnt, für die ganze Inhalationstherapie, wirkt sich aber je nach Eigenart der einzelnen Substanzen in verschiedenem Maße aus.

Die Anwendung von Holzteer zu Inhalationen ist bisweilen empfohlen worden. Holzteer enthält neben Phenol, Kresol, Guajakol und anderen aromatischen Kohlenwasserstoffen Terpene, Harzsäuren und niedere Fettsäuren, besonders Essigsäure. Infolge des Gehaltes an letzteren wirkt er stark reizend, die Terpene und harzartigen Bestandteile dürften seine antiputride und sekretionsbeschränkende, die aromatischen Bestandteile seine antiseptischen Eigenschaften bedingen.

Ichthyol, das Ammoniumsalz der Ichthyolsulfosäure ist in manchen Inhalationspräparaten enthalten. Es wird aus Destillationsprodukten ölhaltiger Schiefer gewonnen, wirkt antiseptisch und leicht reizend.

Benzoesäure und Salizylsäure wurden vereinzelt zu Inhalationen benutzt. Ihre schwach antiseptische Wirkung kommt wohl bei der Inhalation nicht zur Geltung, über ihre resorptive Wirkung siehe A. Ellinger[140]).

7. Kamphergruppe und ätherische Oele.

Die hervortretendste pharmakologische Eigenschaft der vorstehend behandelten Aromatica ist ihre — wenigstens in vitro vorhandene — Desinfektionskraft erst in zweiter Linie sind andere Wirkungen, wie Anästhesierung, Gewebsreizung, Allgemeinwirkungen der Grund für ihre therapeutische Anwendung.

Anders bei den Kamphern, Terpenen und ätherischen Oelen. Gewiß ist auch ihnen eine gewisse Desinfektionskraft eigen, ihre Hauptwirkung aber liegt in der Beeinflußung der Gewebe, Nerven und Gefäße (Gewebsreizung, Hyper- und Anämisierung, Sekretionsförderung und Hemmung, Anästhesierung usw.)

[140]) A. Ellinger, i. Handb. d. Pharm. v. Heffter, Bd. I, S. 973 u. 983.

Der gewöhnliche Kampher (Japankampher) wirkt an der Applikationsstelle leicht reizend und hyperämisierend, in geringem Maße antiseptisch. Nach Laubenheimer[141]) hat eine 1%ige Lösung in rizinolsulfosaurem Natrium nach 7 Stunden Einwirkung nur geringe keimtötende Wirkung auf Staphylokokken. Eine Lösung 1 : 600 hemmt Staphylokokken, eine solche von 1 : 30 000 Diphteriebazillen. Offinger[142]) fand geringe wachstumhemmende Kraft von 0,5—1%igen Lösungen gegen verschiedene Keime, ebenso Joachimoglu[143]) u. a.[144]).

Nach Resorption wirkt Kampher erregend auf Atem- und Vasomotorenzentrum.[145])

Menthol — meist in öliger oder alkoholischer Lösung inhaliert — wirkt auf der Schleimhaut durch spezifische Reizung der Kältenerven kühlend (Schwenkenbecher, Heubner, Goldscheider[146]); bei längerer Einwirkung in höherer Konzentration tritt gesteigerte Wärmeempfindung und Hyperämie auf (Binz[147]). Daneben besitzt es eine anästhesierende und sekretionshemmende Komponente. Seine antiseptische Kraft entspricht der des Kamphers (Laubenheimer) oder ist etwas größer. Menthol und Kampher setzen die Oberflächenspannung des Wassers herab (auf 2/3—3/4). Nach Dreser[148]) ist dies insofern von Bedeutung, als bei tief herabsteigenden Katarrhen sich der enge Endbronchiolus mit Sekret füllen kann und der zu inspirierenden Luft einen Widerstand von 24 cm Wasser infolge der kapillaren Steighöhe des Wassers entgegengesetzt. Dieser Widerstand kann durch die Oberflächenspannung herabsetzende Mittel vermindert werden.

Die ätherischen Oele sind nicht einheitliche Substanzen, sondern Gemenge von Körpern, die chemisch den verschiedensten Klassen angehören. Sie werden fast ausschließlich durch Wasserdampfdestillation aus Pflanzen oder pflanzlichen Produkten gewonnen. Besonders verbreitet sind Terpene und Kampher, weiter kommen vor aliphatische und oxydierte

---

[141]) Laubenheimer, Phenol u. seine Derivate als Desinfektionsmittel. cit. n. G. Gottlieb, i. Handb. d. exp. Pharm. v. Heffter. Bd. I, S. 1150.

[142]) Offinger, Diss. Stuttgart 1903.

[143]) G. Joachimoglu, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 80 (1917), S. 282.

[144]) vergl. G. Gottlieb i. Handb. d. exp. Pharm. v. A. Heffter, Bd. I, S. 1150 ff.

[145]) vergl. G. Gottlieb i. Handb. d. exp. Pharm. v. A. Heffter, Bd. I, S. 1162.

[146]) A. Schwenkenbecher, Münchn. med. Wochenschr. 1908, 28, S. 1495. W. Heubner, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 96 (1923), S. 330.

[147]) C. Binz, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 5. (1876), S. 125.

[148]) H. Dreser, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 26 (1922), S. 241.

aromatische Verbindungen (Phenole, Thymol, aromatische Säuren) und auch stickstoff- und schwefelhaltige Substanzen.

Die in der Inhalationstherapie häufiger gebrauchten ätherischen Oele sind in Tabelle 1 S. 6 aufgezählt. Eine eingehende Zusammenstellung der Wirkungen der ätherischen Oele erscheint demnächst in einer Arbeit von Helene Kircher[149]). Es sei hier nur kurz das Wichtigste zum Verständnis ihrer Wirkung in der Inhalationstherapie besprochen.

Die ätherischen Oele sind leicht flüchtig und lipoidlöslich. Dank dieser Eigenschaften dringen sie leicht in die Zellen ein und wirken alle, besonders die fast nur aus Terpenen bestehenden Oele (Terpentinöl), in geeigneter Konzentration reizend, hyperämisierend und entzündungserregend, teils durch direkte Einwirkung auf Gewebe und Gefäße, teils auch auf reflektorischem Wege über die sensiblen und sensorischen Nerven. In wieweit diese Beeinflußung der Geruchs- und Geschmacksnerven zu der Wirkung der ätherischen Oele beiträgt, ist nicht näher bekannt. Es ist jedoch wahrscheinlich, daß dieser reflektorischen Wirkungskomponente der ätherischen Oele gerade in der Inhalationstherapie, in der meist nur sehr geringe Substanzmengen zur Einwirkung gelangen, eine große, wenn nicht entscheidende Rolle zukommt. Im einzelnen sei auf die Ausführungen im zweiten Teil dieser Arbeit hingewiesen.

Resorptiv wirken alle ätherischen Oele schon in geringer Menge giftig — teils auf das Blut, teils auf das Zentralnervensystem, teils auf die Ausscheidungsorgane.

Daneben besitzen einzelne ätherische Oele spezifische Eigenschaften, die ihre Anwendungsweise bedingen.

Die sekretionsbeeinflußende Wirkung der ätherischen Oele ist wohl eine häufige und wichtige Indikation bei ihrer Inhalation, es bestehen aber nur wenige Untersuchungen darüber, sodaß die tatsächlichen Verhältnisse noch sehr unklar sind. Manche ätherischen Oele sollen die Schleimsekretion steigern, andere — als bekanntestes sei das Terpentinöl genannt — die Sekretion hemmen. Nach Roßbach[150]) nimmt beim Überleiten terpentinölgesättigter Luft über die Schleimhaut der Trachea die Schleimsekretion ab und versiegt schließlich vollkommen, um nach Abstellen des Terpentin-Luftstromes wieder in Gang zu kommen. In 1—2%iger wäßriger Lösung auf die Schleimhaut gebracht, regte Terpentinöl dagegen die Schleimsekretion an, gleichzeitig beobachtete Roßbach Abnahme der Blutfülle der Schleimhaut. Tappeiner[151]) bezeichnet Ol.

[149]) Helene Kircher, Über die Grundwirkungen der ätherischen Oele, Diss. Tübingen 1938.

[150]) J. Roßbach, Berl. klin. Wochenschr. 1882, S. 304.

[151]) H. v. Tappeiner, Arzneimittellehre, Leipzig 8. A. (1910), S. 174.

Therebinthin., Ol. Pini Pumilion. und Ol. Myrrth. als in größeren Dosen sekretionsbeschränkend wirksam, während Ol. Anisi und Ol. Foenicul. gegenteilig wirken sollen. Schilf[152]) gibt eine sekretionssteigernde Wirkung von Thymianextrakten an (vergl. S. 47).

Die Einwirkung der ätherischen Oele auf das Flimmerepithel wurde von Kochmann[153]) in seiner schon öfter erwähnten Versuchsreihe an Ol. Therebinth. und Ol. Anisi untersucht. Es wurde bei einer Konzentration von 0,00001% Terpentinöl und 0,01% Anisöl eine Beschleunigung der Flimmerung um bis zu 100% erreicht. Die unteren Grenzkonzentrationen der Wirkung lagen um etwa zwei Dezimalen tiefer. Eine Verlangsamung wurde auch in gesättigter wäßriger Lösung nicht beobachtet. Im Gegensatz zu seinen Ergebnissen stehen die Befunde von Evers und Wübken[154]). Nach Evers sind im Tauchversuch schwache Lösungen (unter 1 : 1 000 000) von Terpentinöl und Eukalyptusöl unwirksam, in stärkerer Konzentration tritt Hemmung auf, in starker (1 : 100) vorübergehende Beschleunigung, danach folgt bei längerer Wirkung Hemmung und Stillstand. Bei der Zerstäubung von 10%igen Lösungen von Eukalyptusöl, Terpentinöl, Zypressenöl und Menthol tritt Hemmung schon in den ersten Minuten ohne Anfangsbeschleunigung auf. Die Hemmung führte nach einiger Zeit, z. B. nach 12 Minuten beim Eukalyptusöl, zum Stillstand. Wübken fand bei der Zerstäubung von Koniferenöl, Azulenöl, Turiopinöl, Anisöl u. a. ähnliche Resultate; es trat bei reiner Oelzerstäubung nach 20—30 Minuten langer Einwirkung Stillstand ein.

Über die expektorierende Wirkung von Thymol und Thymusextrakten bestehen röntgenologische Untersuchungen von Gordonoff, Janett und Merz (s. S. 47).

Nach Yoshida[155]) beeinflußen Inhalationen von Terpentinöl, Eukalyptusöl und Myrrthol das weiße Blutbild des Kaninchens im Sinne einer Vermehrung bald der Leukozyten, bald der Lymphozyten. Dasselbe beobachtete Andresen[156]) am weißen Blutbild kranker Pferde nach Inhalationen von Karbolsäure, Kreolin, Terpentinöl u. a. Substanzen.

---

[152]) E. Schilf, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 166 (1932), S. 22.

[153]) M. Kochmann, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 150 (1930), S. 35.

[154]) A. Evers, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 42 (1932), S. 185.

[155]) Rokaro Yoshida, Journ. of orient. Med. 7 (1927), S. 195, cit. nach Berichte. 43, S. 266 und Journ. of orient. Med. 10 (1929), S. 40, cit. nach Berichte. 50, S. 228.

[156]) Th. Andresen, Diss. Hannover 1933.

8. Spasmolytica.

Die weite Verbreitung von Inhalationsapparaten im Publikum verdankt die Inhalation vor allem ihren Erfolgen in der Therapie des asthmatischen Anfalls. Dieser besteht in einer spastischen Kontraktion der kleinsten Bronchioli, bedingt durch abnorme Erregbarkeit des Bronchovaguszentrums oder der Vagusendapparate in den Brochiolen selbst, verbunden mit Schwellung und Hyperämie der Schleimhaut und Hypersekretion der Schleimdrüsen („Catarrhus acutissimus").

Mit dieser Erkenntnis sind die Richtlinien der arzneilichen symptomatischen Therapie festgelegt:

a) Erregung der sympathischen Nervenendigungen

b) Lähmung der parasympathischen Erregung

c) Beeinflußung des Catarrhus acutissimus.

a) Sympathikus-erregende Mittel

Die Wirkung des Adrenalins auf den Bronchialmuskel ist seit seiner Isolierung aus dem Nebennierenextrakt Gegenstand vieler Versuche gewesen.

Kaplan[157]) u. a. beobachteten die günstige Beeinflußung asthmatischer Anfälle durch Adrenalin. Januschke und Pollak[158]) gelang zuerst an Hund und Katze der Nachweis, daß das Muskarinasthma — ein künstlich durch Muskarininjektion erzeugter Bronchialkrampf — sich durch Adrenalininjektion lösen läßt. Pal[159]) konnte am Meerschweinchen den durch Peptoninjektion erzeugten Bronchialkrampf durch Adrenalin aufheben. Baehr und Pick[160]) und andere[161]) beobachteten an der isolierten Lunge des Meerschweinchens die Lösung der Peptonstarre nach Durchspülung mit einer 0,001%igen Adrenalinlösung. Die dabei gesetzte Erregung der sympathischen Nervenendigungen war so stark, daß sie durch Reizung der Bronchokonstriktoren nicht aufgehoben wurde. Entsprechend zeigt sich nach Trendelenburg[162]) am isolierten Bron-

---

[157]) Kaplan, Medical News 1905, cit. nach H. Januschke u. L. Pollak.

[158]) H. Januschke u. L. Pollak, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 66 (1911), S. 205.

[159]) J. Pal, Deutsche med. Wochenschr. 1912, S. 5.

[160]) G. Baehr u. E. P. Pick, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 74 (1913), S. 44.

[161]) vergl. P. Trendelenburg, i. Handb. d. exp. Pharm. von A. Heffter, Bd. II, 2, S. 1229.

[162]) P. Trendelenburg, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 69 (1912), S. 104.

chialmuskel des Rindes Erschlaffung bei einer Adrenalinkonzentration von 1 : 3 000 000. Der Angriff der bronchialerweiternden Wirkung erfolgt also offenbar weit peripher (Trendelenburg, Park[163]), Titone[164]). Trendelenburg schreibt: „Wir können also zur Frage des Angriffspunktes des Adrenalins wohl kaum mehr sagen, als daß dieser zweifellos zu den trophisch nicht mehr vom Nerven abhängigen Gebilden gehört. Nicht zu entscheiden ist es, ob die Wirkung an der Muskelfaser selbst oder an zwischen diese und die Nervenenden eingeschalteten Substanz bzw. an der Grenzphase zwischen Nervenfaser und Muskelzelle zu suchen ist".

Die Einwirkung des Adrenalins auf die Gefäße der Bronchialschleimhaut erhellt aus einer bronchoskopischen Beobachtung von Ephraim[165]), der beim Menschen nach subkutaner Injektion von 1 mg Adrenalin eine Anämisierung der Schleimhaut sah. Moltschanow[166]) beobachtete Kontraktion der Nasenschleimhautgefäße beim Hund nach Injektion einer Adenalinlösung 1 : 10 in die Karotis. Über die Einwirkung des Adrenalins auf den Lungenkreislauf vergl. P. Trendelenburg[167]). Eine Änderung der Sekretion der Bronchialdrüsen auf Adrenalingabe konnte von Schilf[168]) nicht festgestellt werden.

Zur Inhalation wurde Adrenalin von Segel[169]) empfohlen. Er berichtet über sehr gute Erfolge in einer Kombination mit Sauerstoff bei alten Asthmatikern. Etwa gleichzeitig machten Ephraim und Gallusser[170]) Mitteilung von der günstigen Wirkung des Adrenalins nach Einstäuben in die Trachea. Kraus[172]), Pick[172]), Stäubli[173]) bestätigen die Erfolge der Adrenalinhalation bei Asthma, letzterer gibt eine

---

[163]) E. A. Park, Journ. of exp. Med. 16 (1912), S. 558, cit. n. P. Trendelenburg, S. 53, 161.

[164]) F. P. Titone, Arch. f. d. ges. Physiol. 1907, 398, cit. n. P. Trendelenburg.

[165]) A. Ephraim, Dtsch. med. Wochenschr. 1912, S. 1453.

[166]) W. J. Moltschanow, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 1 (1913), S. 513.

[167]) P. Trendelenburg, i. Handb. d. exp. Pharm. v. A. Heffter, Bd. II, 2, S. 1207.

[168]) E. Schilf, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 166 (1932), S. 22.

[169]) Segel, Zentralbl. f. klin. Med. 1910, N. 23.

[170]) Gallusser, Korresp.-Bl. f. Schweiz. Aerzte, 1911, Nr. 35, S. 1317, cit. nach C. Stäubli, vergl. S. 54, 173.

[171]) Fr. Kraus, Verhandlg. d. XXVII. Dtsch. Kong. f. inn. Med. 1910, S. 792.

[172]) Pick, Med. Klinik, 1911, N. 5, S. 175.

[173]) C. Stäubli, Münchn. med. Wochenschr. 1913, N. 3, S. 113.

eingehendere Darstellung der Asthma-Inhalationstherapie mit Angabe eines neuen verbesserten Tascheninhalators. Zuelzer[174]) benutzte das Adrenalin zusammen mit Glyzerin (Glyzirenan) im Spieß'schen Medikamentenvernebler. Auch bei akut entzündlichen Prozessen beobachtete er teilweise eklatante Besserung, chronische Katarrhe waren nicht zu beeinflussen. Die prophylaktische Adrenalininhalation bei Grippe empfahl Wolff-Eisner[175]) zur Abwendung der drohenden Pneumonie, ebenso die Inhalation nach Narkosen, bei älteren Leuten usw.

Eine resorptive Wirkung auf den Blutdruck und den Blutzuckerspiegel wurde nach Inhalation der normalen 1 : 1000-Lösung von Zuelzer, Segel, Anthony[176]), Weiß und Magassi[177]) nicht festgestellt. Beobachtungen von Külbs[178]), der durch wiederholte intratracheale Injektionen von 3,4—14 ccm Adrenalinlösung 1 : 1000 beim Kaninchen Gefäßveränderungen erzeugte und von Ephraim[179]), der nach intratrachealer Einstäubung von 2 mg beim Hund (nicht dagegen von 1 mg beim Menschen) Blutdrucksteigerung erzielte, sind durch die hohe Dosierung und die intratracheale Applikation zu erklären. Heubner[180]) berichtet von Selbstversuchen: „Halbstündige Inhalation von Adrenalinchlorid 1 : 1250 hatte keinen Einfluß auf Blutdruck, Pulsfrequenz, weißes Blutbild und bewirkte keine Glykosurie. Inhalation einer (neutralisierten) Adrenalinbase 1 : 200 bewirkte nach 10 Minuten Herzpalpationen und allmählichen Anstieg des systolischen Druckes von 160 auf 175 cm H_2O, des diastolischen von 120 auf 125; der Maximaldruck wurde nach 20 Minuten Inhalationsdauer erreicht und blieb in den 10 Minuten weiterer Inhalation konstant".

Ephedrin und Benzedrin wirken adrenalinähnlich, aber schwächer als dieses. Demgegenüber steht als Vorteil die längere Dauer ihrer Wirkung und die größere Beständigkeit, so daß sie auch peroral gegeben werden können. Sie spielen deshalb in der Inhalationstherapie eine geringere Rolle als das Adrenalin. Nach Kreitmaier wird bei der Katze der Muskarinkrampf durch 1 mg Ephetonin pro kg gelöst.

---

174) G. Zuelzer, Dtsch. med. Wochenschr. 1917, S. 1075.
175) A. Wolff-Eisner, Münchn. med. Wochenschr. 1919, S. 15.
176) A. J. Anthony, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 148 (1930), S. 93.
177) St. Weiß u. v. Magassy, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 58 (1928), S. 608.
178) Külbs, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 53 (1905), S. 150.
179) A. Ephraim, Deutsch. med. Wochenschr. 1912, S. 1453.
180) W. Heubner, Klin. Wochenschr. 1925, S. 2099.

Das Kokain sensibilisiert die sympathisch innervierten Organe gegen die Adrenalinwirkung (Fröhlich und Loewi[182]), es besitzt außerdem eine gefäßverengernde, sekretionsbeschränkende (vergl. S. 44) und bronchodilatatorische Wirkung (Pal[183]) und Baehr und Pick[184]), die sich auch am isolierten Bronchialmuskel zeigt (Trendelenburg[185]). Allerdings liegen die Grenzwerte ziemlich hoch (1 : 1000 nach Trendelenburg). Von gewisser Bedeutung ist sicher auch die anästhesierende Wirkung des Kokains, durch die in manchen Fällen die den Anfall auslösenden Reize ausgeschaltet werden können. Die Gefahren der Kokaininhalation wurden Seite 44 erwähnt.

b) Parasympathisch lähmende Mittel.

Die Beeinflußung des Asthma bronchiale durch Hemmung der parasympathischen Nervenerregung wird durch Atropin erreicht. Es löst die Krampfzustände der glatten Muskulatur und hebt die Drüsensekretion auf. Seine Anwendung ist viel älter als die des Adrenalins, von letzterem wird es aber an Schnelligkeit und Zuverlässigkeit der Wirkung übertroffen. In der Praxis wird meist ein Gemisch beider Substanzen, oft unter Zusatz von Kokain, Nitriten u. a. inhaliert.

Roßbach[186]) beschrieb nach Atropin vollständige Hemmung der Schleimsekretion. Einthoven[187]) führte die Erschlaffung der Muskulatur auf eine Lähmung der bronchokonstriktorischen Vagusfasern zurück, ebenso Dreser[188]), Brodie und Dixon[189]) und Baehr und Pick[190]). Trendelenburg beschrieb an der isolierten Bronchialmuskulatur Tonusherabsetzung durch Atropin 1 : 3 000 000. Nach Pal[191]) und Baehr und Pick[190]) verhält sich an der isolierten Lunge das

---

[182]) A. Fröhlich u. O. Loewi, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 62 (1910), S. 159. Vergl. auch E. Poulsson i. Handb. d. exp. Pharm. v. A. Heffter Bd. II, 1, S. 117.

[183]) J. Pal., Dtsch. med. Wochenschr. 1912, S. 5.

[184]) G. Baehr, u. E. P. Pick, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 74 (1913), S. 45.

[185]) P. Trendelenburg, vergl. S. 36, 67.

[186]) M. E. Roßbach, Berl. klin. Wochenschr. 1882, S. 305.

[187]) W. Einthoven, Pflügers Archiv, Bd. 51 (1892), S. 367.

[188]) Dreser, bc. cit.

[189]) W. E. Dixon u. I. G. Brodie, Journ. of Physiolog. Vol. XXIX, (1903), p. 97 u. ebenda XXX (1904) p. 476 cit. n. Baehr u. Pick.

[190]) G. Baehr u. E. P. Pick, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 74 (1913), S. 45.

[191]) J. Pal, Dtsch. med. Wochenschr. 1912, S. 5.

Atropin ähnlich dem Adrenalin. Baehr und Pick beobachteten jedoch bei Anwendung stärkerer Atropinkonzentrationen das Auftreten einer 1—2 Minuten dauernden Lungenstarre, die sie auf anfängliche Reizung der Vagusendigungen zurückführen.

Die Wirkung der Asthmazigaretten dürfte wenigstens zum Teil auf ihrem Atropingehalt beruhen, zum anderen Teil auf der Erregung eines Hustenanfalls mit Expektoration großer Mengen klaren, wäßrigen Schleims (Muszkat[192]), Frick[193]). Nach Hirn und Netolitzky[194]) findet sich im Rauch von Asthmazigaretten neben Zyan und Schwefelwasserstoff Atropin. Hirn[195]) bestimmte den Atropingehalt einer Asthmazigarette zu 0,035—0,052 mg; nach Günther[196]) soll der Rauch einer 1—1,25 g Fol.Stram. enthaltenden Zigarette 3—5 dmg Atropin betragen. Dieser Wert liegt 10mal höher als der von Hirn ermittelte und läßt, hauptsächlich, wenn mehrere Zigaretten hintereinander geraucht werden, eine Atropinwirkung auf die Bronchen wahrscheinlich erscheinen. Vgl. hiezu auch Frick.

c) Anders wirkende Spasmolytica.

Die Nitrite — Natrium nitrosum, Amylnitrit, Nitroglyzerin — haben neben ihrer koronargefäßerweiternden Wirkung auch einen spasmolytischen Effekt an der Bronchialmuskulatur. Fraser[197]) zeigte, daß eingeatmetes Amylnitrit die krampfhaft kontrahierte Muskulatur der Bronchen beim Asthma bronchiale zur Erschlaffung bringt. Pal[198]) fand beim Meerschweinchen Lösung des durch Pepton hervorgerufenen Brochospasmus durch Natr. nitros. Dagegen bewirkt am isolierten Bronchialmuskel des Rindes das Natr. nitros. Tonuszunahme (Trendelenburg[199]). Baehr und Pick[200]) beschrieben an dem schon oft erwähnten Lungenpräparat eine prompte Lösung der Peptonstarre nach Durchspülung

[192]) A. Muszcat, Technik d. Inhalationstherapie, Berlin 1923.

[193]) Frick, Diss. Tübingen.

[194]) Hirn u. Netolitzky, Wien. klin. Wochenschr. 1903, S. 583.

[195]) R. Hirn, Zeitschr. d. allg. österr. Apothekerver. 1903, S. 1454. cit. n. Günther.

[196]) G. Günther, Wien. klin. Wochenschr. 1911, S. 748.

[197]) T. R. Fraser, Amer. Journ. Med. Sc. 94 (1887), S. 393 u. 95 (1888), S. 122 cit. n. A. R. Cushny, i. Handb. d. exp. Pharm. v. A. Heffter, Bd. I, S. 850.

[198]) J. Pal, Dtsch. med. Wochenschr. 1912, S. 5.

[199]) P. Trendelenburg, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 69 (1912), S. 93.

[200]) G. Baehr u. E. P. Pick, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 74 (1913), S. 47.

mit einer Tyrodelösung, welche 6 Tr. Amylnitrit auf 150 ccm enthielt. Sie halten diese Wirkung für grundsätzlich verschieden von der bekannten Gefäßwirkung der Nitrite und deuten sie als Narkosewirkung, insbesondere da auch nach ihren Versuchen das Natr. nitros. sich untauglich erwies, den Peptonkrampf zu beheben.

Jodnatrium und Rhodannatrium besitzen ebenfalls eine bronchodilatatorische Wirkungskomponente (Pal[198]), ebenso sollen Chinin, Purinköper, Opiumalkaloide und andere Mittel, die im sthenokardischen Anfall benutzt werden infolge der gleichsinnigen Innervation von Koronargefäßen und Bronchialmuskulatur wirken. Ihre inhalatorische Applikation ist nicht üblich und auch kaum empfehlenswert.

Literatur zu Seite 5*)

L. Waldenburg: Die Inhalationen der zerstäubten Flüssigkeiten sowie der Dämpfe und Gase. Berlin 1864.

— —, Die lokale Behandlung der Krankheiten der Atmungsorgane. Berlin 1872 (umgearb. Neuaufl.); hier auch eingehende Darstellung der Geschichte der Inhalation.

M. J. Oertel: Respiratorische Therapie i. Handb. d. allg. Therapie v. H. v. Ziemssen, Bd. I, 4. Leipzig 1882.

K. Poeschel: Über die Anwendung der Inhalation bei Haustieren. Inaug.-Diss. Bern 1905;. hier auch Darstellung bes. der älteren Geschichte der Inhalation.

A. Muszkat: Technik der Inhalationstherapie. Berlin 1923.

F. Lommel: Inhalations- und pneumatische Behandlung i. Handb. d. ges. Therapie v. Guleke-Penzoldt-Stintzing. Bd. III, S. 14 ff., 6. Aufl., Jena 1927.

E. Schott i. Handb. d. prakt. Therapie v. v. d. Velden u. Wolff. Leipzig 1927, S. 372 ff.

Ferner:

Th. Heryng: Über neue Inhalationsmethoden und neue Inhalations-Apparate, Berlin. klin. Wochenschr. 1906, S. 323 u. 358.

W. Heubner: Über Inhalation zerstäubter Flüssigkeiten. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 10 (1920), S. 269.

— —, Theoretische Voraussetzungen der Inhalationstherapie i. Löwenstein's Handb. d. ges. Tuberkulosetherapie, Bd. 1, S. 385. BerlinWien 1923, cit. nach folgendem:

— —, Durchlässigkeit der Lunge für fremde Stoffe i. Handb. d. normal. u. path. Physiol. v. Bethe. Bd. II, S. 473 (1925).

M. Ostermann: Praktische Inhalations- und Pneumatotherapie i. Löwenstein's Handb. d. ges. Tub. Therap. Bd. 1, S. 399 cit. n. W. Heubner.

v. Kapff: Die Säuretherapie. München 1926, 2. Auflage.

A. Muszkat: Klin. Wochenschr. 1925, S. 1072.

Lebenslauf.

Als Sohn des Bankdirektors Dr. Anton Vogt und seiner Ehefrau Betty, geb. Roth, wurde ich am 7. August 1913 in Bamberg/Main geboren. Von 1921 bis 1931 besuchte ich das Karlsgymnasium und das Reform-Realgymnasium Stuttgart. In der letzteren Anstalt erhielt ich im Frühjahr 1931 das Reifezeugnis. Nach einem $^1/_2$-jährigen, Sprachstudien gewidmeten Aufenthalt in der französischen Schweiz, bezog ich die Universität Tübingen, woselbst ich 1934 die ärztliche Vorprüfung ablegte. Anschließend studierte ich in Kiel, Würzburg und Königsberg und verbrachte dann die restlichen Semester bis 1937 wieder in Tübingen. Das medizinische Staatsexamen bestand ich am 21. Juni 1937, anschließend war ich vom 22. Juni 1937 bis 31. Oktober 1937 als Medizinalpraktikant am Pharmakologischen Institut der Universität Tübingen unter Herrn Prof. Dr. Haffner tätig.

Es ist mir ein Bedürfnis, Herrn Prof. Dr. Haffner für die Überlassung des Themas und für die weitgehende Unterstützung bei der Arbeit zu danken.